Pankreasdiagnostik

Frank Scholz, Göppingen

1967

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof.Dr.Dr.G. Bodechtel

Pankreasdiagnostik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Frank Scholz
Göppingen

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. M.M. FORELL
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan:	Prof. Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 14.2.1967

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Vorbemerkungen zur Anatomie und Physiologie des Pankreas	3
Diagnostische Möglichkeiten	7
Methodik	10
Untersuchungen über die Nüchternsekretion des menschlichen Pankreas	12
Der Sekretintest	19
Der Mischreiz	25
Vergleich der beiden Reizarten	32
Die Bedeutung der Galle nach Mischreiz	36
Klinische Auswertung beider Testarten	41
Diskussion	53
Zusammenfassung	57
Tabellarischer Anhang	58
Literaturverzeichnis	60

Einleitung

Wie DOERR (51) auf dem deutschen Chirurgenkongreß 1959 in München darlegte, fand er bei über 90% der von ihm durchgeführten Sektionsfälle Pankreasveränderungen. Auch amerikanische Autoren berichten über hohe Ziffern von pathologischen Sektionsbefunden im Bereich des exokrinen und endokrinen Pankreas. So beschreibt z.B. Woldman (67) 234 ausgedehnte Bauchspeicheldrüsenfibrosen bei 1000 Sektionen, und Pratt (56) gibt an, daß 5% aller Carcinome des menschlichen Organismus in dieser Drüse zu finden sind.

Anscheinend spielt also das Pankreas im Krankheitsgeschehen des menschlichen Lebens eine nicht ganz untergeordnete Rolle, weshalb eine geeignete Diagnostik gesucht werden muß, um schon frühzeitig krankhafte Symptome zu erkennen und rechtzeitig therapeutische Maßnahmen ergreifen zu können. Viele diagnostische Mittel wurden angewandt, worauf später noch eingegangen werden soll, und bisher schien der hinlänglich bekannte Sekretintest die diagnostische Methode der Wahl, wie etliche Autoren beschrieben (17,20,21, 30,48,55).Doch wie FORELL et.al. (29) ausführten, spielt der unterschiedliche Gallefluß während dieser Teste eine sehr große Rolle im Sekretionsablauf, bzw. bei der gesamten Sekretionsleistung, was zu Schwierigkeiten in der Beurteilung, ja zu völligen Fehleinschätzungen der Ergebnisse führen kann.

Man suchte daher nach Wegen, die derartige Unsicherheitsfaktoren ausschließen, wobei sich die Durchführung der Funktionsteste mit Cecekin der Firma Vitrum Stockholm anbietet. Cecekin ist ein kristallines Gemisch aus den beiden Hormonen Pankreozymin und Cholecystokinin, die sich bisher chemisch noch nicht trennen lassen. Pankreozymin wurde 1943 von Harper und Raper als alkoholischer Extrakt aus der Duodenalschleimhaut gewonnen (33) und stellt wie das 1902 von Bayliss und Starling (12) entdeckte Sekretin ein Hormon dar, welches das Pankreas zur Sekretion anregt. Cholecystokinin, ebenfalls ein Hormon der Darmschleimhaut, wirkt dagegen nicht auf die Bauchspeicheldrüse, sondern auf das biliäre System, indem es den Gallefluß aus der Leber steigert, den sphincter Oddi

entspannt und die Kontraktion jeder funktionstüchtigen Gallenblase bewirkt, wie Ivy und Oldberg 1928 feststellen konnten. Berücksichtigt man diese Eigenschaften der Hormone, so ist verständlich, daß die durch Cecekin provozierte Galleausschüttung regelmäßiger erfolgt. Die Pankreassekretion, die im Rahmen eines Funktionstestes durch dieses Hormongemisch gleichzeitig sehr stark angeregt wird, unterliegt daher nicht den Einflüssen von wechselnden, unkontrollierbaren Gallebeimengungen, wie dies bei der bloßen Gabe von Sekretin zu sehen ist. Deshalb ist in der Beurteilung einer derartigen Funktionsprüfung eine wesentliche Verbesserung zu erwarten.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich nun mit der Pankreasdiagnostik, die auf diesen Erkenntnissen aufgebaut ist, soll ihre Vorteile und ihre Grenzen aufweisen, wobei versucht werden soll, im zeitlichen Ablauf neben einer optimalen Beurteilung auch die Patienten zu berücksichtigen, für die eine Duodenalsondierung mit einem ausgedehnten Funktionstest oft mit erheblichen Unannehmlichkeiten verbunden ist.

Vorbemerkungen zur Anatomie und Physiologie des Pankreas

Die Anatomie

Das Pankreas ist eine etwa 70 - 90 Gramm schwere Drüse mit einem endokrinen und einem exokrinen Anteil. In seiner retroperitonealen Lage vor der Wirbelsäule ist es sowohl der Palpation, sowie anderen einfachen, direkten diagnostischen Zugriffen nur sehr schwer zugänglich. Gegliedert in processus uncinatus, corpus und cauda erstreckt es sich von der Konkavität des Duodenalknies mit dem zungenförmigen linken Ende bis zur Milz hinüber und zwar in Höhe des 1. und 2. Lumbalwirbels. Durchzogen wird der Drüsenkörper von einem Astwerk der Ausführungsgänge, die sich in zwei Hauptgängen vereinigen. In der Regel mündet davon der größere (ductus Wirsungianus) gemeinsam mit dem ductus choledochus auf der papilla Vateri von dorsal her in das absteigende Duodenum ein.
Dem kleineren ductus Santorini obliegt in 60% der Fälle (22) eine partielle Drainage der Drüse mit einer separaten, oberhalb der papilla Vateri gelegenen Einmündungsstelle in den Zwölffingerdarm.

Die Physiologie

a.) Endokriner Anteil

Zu 1 - 3 % (25) besteht das Drüsenparenchym des Pankreas aus sogenannten Langerhansschen Inseln, den Zellen, denen die Produktion der Pankreashormone zufällt. Aus den prozentual überwiegenden β - Zellen wird das 1922 von Banting und Best (9) entdeckte, stoffwechselaktive Insulin an das Blut abgegeben. Durch diesen Stoff wird eine vermehrte Glucoseaufnahme der Leber und Muskulatur (54) bewirkt, sowie eine Beschleunigung der Durchdringungszeit durch die Membran der Muskelzellen. Die selteneren α - Zellen setzen ein weiteres Hormon frei, das von Kimball und Murlin (41) 1923 postulierte Glucagon, welches eine vorübergehende Erhöhung des Blutzuckerspiegels durch Abbau des Leberglykogens anregt.

b.) Exokriner Anteil

Der Hauptanteil (97 - 99%) des Pankreas wird von den exokrin tätigen Zellen gebildet, welche die zur Verdauung nötigen Fermente liefern. So produziert dieses sehr gut durchblutete Organ laut Bartelheimer (10) unter physiologischen Bedingungen in 24 Stunden etwa 1500 ml Exkret, das in den Darm abgegeben wird. Dieses visköse Pankreassekret enthält Mucoproteide, anorganische und organische Stoffe in wässriger Lösung mit einem pH - Wert von etwa 8,0 - 8,5.

Bikarbonat, das zusammen mit Wasser von den Gangepithelien sezerniert wird (31, 57) , stellt den größten Teil der Anionen, gefolgt von dem Chlorion, das in umgekehrter Abhängigkeit zu dem HCO_3^- - Ion steht (8,45). Aequimolar zu den Serumkonzentrationen werden die Kationen Natrium und Kalium an das Pankreassekret abgegeben, wogegen das Kalzium - Ion in geringerer Konzentration sezerniert wird (45).

Den organischen Teil des Exkretes bilden die Verdauungsfermente, die von den Acinuszellen der Drüse in das Lumen der Ausführungsgänge abgegeben werden (31). Verfolgt man radioaktiv markierte Aminosäuren (65), die zur Synthese der Enzymproteine auf dem Blutwege herangeschafft werden, so läßt sich eine stufenweise Transformation dieser Bausteine innerhalb des Acinuszellkörpers erkennen. G.C. Hirsch (72) untersuchte die Enzymsynthese in der Pankreaszelle auf sehr subtile Art und konnte dabei die einzelnen Schritte genauer beschreiben. Aminosäuren werden an der Zellbasis aufgenommen, in der Matrix der Zelle aktiviert und gelangen über die Ribosomen zum endoplasmatischen Reticulum. Die auf diesem Wege entstandenen Proteine werden durch sogenannte x - Körper aufgenommen und zu dem Lamellen - Vakuolen - Feld = Golgi - Feld transportiert wo die Enzymeiweißkörper mit einer Membran umgeben und apikal in der Zelle gespeichert werden. Auf adäquaten Reiz lagern sich diese Zymogengranula an die Grenzmembran an, verschmelzen mit ihr und geben ihren Inhalt an die Ausführungsgänge durch eine entstandene Öffnung ab. Bei diesem Vorgang beobachtete Heidenhain (35) eine Größenverminderung des gesamten Zellkörpers. Die notwendige Energie zu den einzelnen Schritten wird von dem "Kraftwerk" der Zelle, den Mitochondrien, geliefert.

Das Sekret enthält nun die zur Verdauung der Nahrung notwendigen Enzyme:

1.) α - Amylase

Sie wird in aktiver Form sezerniert und spaltet Stärke, Glykogen und andere Kohlenhydrate in Disaccharide. Diese können durch den Darmsaft weiter zu Monosacchariden zerlegt werden, und von der Darmschleimhaut werden sie entweder direkt oder in gespaltener Form absorbiert.

2.) Lipase

Ebenfalls in aktiver Form in das Darmlumen abgegeben, trennt sie Fette in Glycerin und Fettsäuren oder in Monoglyceride, wobei diese Bruchstücke in Verbindung mit Gallesalzen und einem Phosphation durch die Darmwand aufgenommen werden. Die Gallenflüssigkeit mit ihrer fettemulgierenden Eigenschaft unterstützt dieses lipolytische Enzym in seiner Wirkung.

3.) Proteolytische Enzyme

Zum ersten Mal stellte Corvisart 1857 eine Proteinspaltung durch das Pankreassekret fest. Kühne erkannte 1867 die enzymatische Natur dieser Proteolyse und nannte das wirksame Prinzip Trypsin. Durch die Arbeiten von Northrop, Kunitz und Herriott (53), welche die einzelnen Komponenten dieses Enzymkomplexes kristallin darstellten, wurden die bis dahin ungeklärten Probleme gelöst. Danach unterscheidet man verschiedene Einzelwirkstoffe, die in der Eiweißverdauung unterschiedliche Angriffspunkte haben:

a.) Trypsin:

Es wird in seiner inaktiven Vorstufe als Trypsinogen in das Bauchspeicheldrüsensekret abgegeben und erst im Darm aktiviert. Enterokinase, ein Produkt der Duodenalschleimhaut, spaltet bei einem optimalen pH - Wert von 5,8 eine kurze Aminosäurekette vom Trypsinogen ab, wodurch die abgeschirmte, wirksame Gruppe frei wird und an den Proteinketten angreifen kann. Das auf diese Weise aktiv gewordene Trypsin ist in der Lage, durch Autokatalyse unter Ca^{++} - Schutz (34) weiteres Trypsinogen in die wirksame Form zu überführen. Als sogenannte Endopeptidase besitzt Trypsin die Fähigkeit, Peptidketten von denaturiertem Eiweiß in der Mitte zu spalten.

b.) Chymotrypsin:
Ebenfalls eine Endopeptidase, wird auch Chymotrypsin in nicht aktiver Form als Chymotrypsinogen im Pankreassekret gefunden. Eine Aktivierung erfolgt im Duodenum durch die Anwesenheit von wirksamem Trypsin.

c.) Carboxypeptidase:
Dieses Ferment aus der Gruppe der Exopeptidasen (früher oft als Erepsin zusammengefaßt) ist in der Lage, endständige Peptidbindungen zu sprengen. Auch hier ist wieder Trypsin das aktivierende Substrat für die inaktive Procarboxypeptidase.

d.) Kollagenase, Elastase u.a.:
Über den Wirkungsmechanismus dieser wenig erforschten Enzyme läßt sich bisher noch nichts Genaueres aussagen.

e.) Kallikrein:
Dieses Produkt des exokrinen Pankreas wird als inaktives Kallikreinogen ausgeschieden und durch proteolytische Fermente (besonders Trypsin) oder aber durch eine Verschiebung des pH - Wertes in die wirksame Form überführt. Im Duodenum regt es die Mehrdurchblutung der Schleimhaut an und hat außerdem einen blutdrucksenkenden Effekt, indem es teilweise auch an das Blut abgegeben wird und eine Weitstellung der peripheren Gefäße bewirkt.

Die Steuerung der Pankreassekretion

Die Sekretionssteuerung der Bauchspeicheldrüse unterliegt beim Tier, wie auch beim Menschen, verschiedenen Faktoren:

1.) humoral
2.) nervös
3.) vaskulär

Der wesentliche Einfluß dürfte dabei der humorale sein, weshalb auch nur auf ihn näher eingegangen werden soll. Die sogenannten "stillen Hormone" (38) aus der Darmschleimhaut sorgen für die Ausscheidung der Verdauungssäfte. In den Zellen der Duodenalwand werden die beiden auf das Pankreas stimulierend wirkenden Hormone Sekretin und Pankreozymin gebildet.
Sekretin, an dem 1905 der Hormonbegriff geprägt wurde - körpereigen, fernwirkend - wird aus seinem Bildungsort unter anderem durch Salzsäurereiz freigesetzt (6) und auf dem Blutwege zum

Pankreas transportiert. Dort regt es eine vermehrte Saft- und Bikarbonatabgabe an, es steigert nach Babkin (7) die sogenannte hydrokinetische Funktion der Drüse.
Pankreozymin dagegen wird durch die Anwesenheit von Peptonen, Aminosäuren und Seifen an das Blut abgegeben und stimuliert die ekbolische (7) Funktion der Bauchspeicheldrüse. Durch einen vermehrten Übertritt von Verdauungsfermenten durch die acinäre Zellmembran kommt es zu einem Anstieg der Enzymabgabe. Weiterhin steigert dieses Hormon die Zellatmung im Pankreas und wird wie das Sekretin an seinem Wirkungsort von einer Gefäßdilatation begleitet (37). Teleologisch betrachtet erweisen sich diese beiden beobachteten Fakten als sehr sinnvoll, indem durch vermehrte Atmung und Blutzufuhr dem Mehrbedarf an Energie und Baustoffen genügt wird.

Diagnostische Möglichkeiten

Um pathologische Veränderungen im Bereich des Pankreas feststellen zu können, müssen Methoden gefunden werden, die direkt oder indirekt Aufschluß über den derzeitigen Funktionszustand der Drüse geben können. Die Symptomatik der Pankreasaffektion mit Beschwerden, wie sie ausführlich von Asang und Maurer (5) beschrieben wurden, führt im Rahmen der Differentialdiagnose zu einer Funktionsprüfung der Bauchspeicheldrüse, deren bisher angewandte Methodik an dieser Stelle kurz erörtert werden soll.
Unterstützend kommen hierzu die massiven Röntgenbefunde von Verkalkungen in der Drüse oder einer vermehrten Ausdehnung der Duodenalschlinge ("großes C"), wie sie beim Zoepffelschen Oedem oder einem Pankreas - Kopf - Carcinom zu finden ist.
In Anlehnung an Creutzfeld (16) soll ein kurzer Überblick über die indirekten (Nachweis latenter oder manifester Ausfallserscheinungen) und direkten (Enzymnachweis im Pankreassaft, Blut, Urin oder Stuhl) Funktionsprüfungen des exokrinen Pankreas gegeben werden.

A Indirekte Methoden

I Stuhl
- a.) Gewicht
- b.) Steatorrhoe
- c.) Azotorrhoe
- d.) Calorimetrie

II Blutresorptionskurven

a.) Stärke - Toleranz nach Althausen und Uyeyama
b.) Gelatine - Toleranz nach Anfanger und Heavenrich
c.) Fett - Toleranz

Ad I :

Die angeführten Stuhluntersuchungen erfordern teilweise erheblichen Arbeitsaufwand bei begrenzter Aussagefähigkeit. Creutzfeld kommt zu der Auffassung, daß lediglich der Nachweis der Steatorrhoe an Aussagekraft überzeugt, wie auch andere Autoren bestätigen (19,24). Van de Kamer (73) mißt dagegen der Bestimmung der Fettsäuren im Stuhl besonderen Wert zu. Diagnostische Hinweise gibt der wenig aufwendige, einfache mikroskopische Nachweis von Fett, Stärke und Muskelfasern im Stuhl, wenn er nach Verabreichung einer besonderen Diätform, der sogenannten Schmittschen Probekost, durchgeführt wird(26). Durch Hafter (69) wird aber auch hierbei wieder auf die geringe Zuverlässigkeit hingewiesen.

Ad II :

Bei den Blutresorptionstests werden oral Substanzen gegeben, die erst nach enzymatischer Spaltung durch das Pankreassekret zur Resorption gelangen, nämlich Stärke, Gelatine oder Fett. Die entstehenden Spaltprodukte (Glucose, Aminosäuren, Neutralfette) lassen sich im Serum quantitativ erfassen. Jedoch ist auch hier der methodische Aufwand so groß, daß die Treffsicherheit im Verhältnis dazu zu niedrig erscheint.

B Direkte Methoden

I Trypsin und Chymotrypsin im Stuhl
II Enzymbestimmungen in Urin und Serum
III Fraktionierte Duodenalsondierung

Ad I:

In der Frühdiagnose der Pankreaserkrankungen kommt den Enzymbestimmungen im Stuhl keine wesentliche Rolle zu, dürfte aber in der Pädiatrie bei der Erkennung der cystischen Pankreasfibrose von gewissem Wert sein.

Ad II:
Die quantitative Erfassung der Enzymaktivitäten, vorwiegend der Amylase, im Blut und Urin kann nur Hinweise in Richtung auf eine Pankreasaffektion geben. Wenn auch im akuten Anfall einer entzündlichen Pankreatitis enorme Enzymsteigerungen im Serum und zu einem späteren Zeitpunkt (32,71) auch im Urin zu beobachten sind, so können diese aber noch nicht beweisend sein, wie Bumm annimmt (14). Es darf nämlich nicht übersehen werden, daß auch bei Krankheitsereignissen, die nicht im Pankreas lokalisiert sind, Fermentanstiege in Urin und Serum bestimmt werden (57,66).
Einen Fortschritt brachten die Provokationsteste, die mit vornehmlich vagusreizenden Stimulantien durchgeführt werden, wie es z.B. das Prostigmin darstellt (43,44). Dabei soll es im Falle einer Pankreasaffektion zu einer "Fermententgleisung" (40) ins Blut kommen. Lutz (50) und Leipert (49)erhielten unter Verwendung dieser provozierten, vorübergehenden Serumenzymanstiege gute Ergebnisse, jedoch muß festgestellt werden, daß mitHilfe dieser Tests eigentlich nicht die Pankreasfunktion selbst geprüft wird. Vielmehr werden positive Resultate unter verschiedenen Bedingungen erzielt, nämlich bei Gewebszerstörungen im Bereich der Drüse, bei partiellem oder totalem Verschluß von Pankreasgängen, worunter auch die Papillenstenose fällt, und schließlich auch bei einer pathologischen Permeabilität im Drüsenparenchym.

Ad III:
Wenn die bisher aufgezeigten Pankreasfunktionsprüfungen mehr oder minder nur hinweisend sein können, so befaßt sich die fraktionierte Duodenalsondierung spezifisch mit der Sekretionsleistung des exokrinen Pankreas. Als erster benutzte Einhorn eine Sonde, um Duodenalinhalt zu gewinnen und zu untersuchen. Im Laufe der Jahre wurden die verschiedensten Stimulantien wie Prostigmin, Cholinzitrat, Insulin, Vitamin A, Äther, Salzsäure, Olivenöl und ähnliches verwendet, um mehr als das spontan ausgeschiedene Pankreassekret zu erhalten. Die Reizmittel aber, die

physiologisch ausgeschüttet werden, sind Sekretin und Pankreozymin und können in der gereinigten Form von Jorpes und Mutt (39) i.v. gegeben am besten standardisiert angewandt werden. Chiray, Mercier und Salmon (15) führten 1926 erstmalig eine Duodenalsondierung durch, bei der sie ein Sekretinpräparat injizierten und das Pankreassekret auffingen. Lagerlöf (47), Dreiling (23), Bartelheimer (11) und andere modifizierten diesen Sekretintest weiter, wobei sich die Verwendung einer doppelläufigen Sonde zur getrennten Absaugung von Magen- und Duodenalinhalt als sehr günstig erwies. Sie verwendeten diesen Test für klinische Zwecke und entwickelten damit ein geeignetes Hilfsmittel in der Diagnostik der Pankreaserkrankungen.

Es stellte sich jedoch heraus, daß die bloße Injektion von Sekretin oft unzureichende Ergebnisse bringt, weshalb im Rahmen dieser Arbeit Untersuchungen angestellt wurden, bei denen zusätzlich Pankreozymin (in Form von Cecekin) injiziert wurde, wie es modifiziert von anderen (68,74) angegeben wird.

xxxxxxxxxxx

Methodik

Die methodische Durchführung der Funktionstests wurde an anderer Stelle ausführlich beschrieben (27), weshalb hier nur kurz darauf eingegangen werden soll.
Zur getrennten Magen- und Duodenalsaftgewinnung wurde bei nüchternen Patienten mit und ohne manifesten Pankreaserkrankungen die doppelläufige Sonde von Dreiling (23) benutzt, die unter röntgenologischer Kontrolle bis in die Höhe des Treitz'schen Bandes vorgeschoben wurde. Mit einer Membransaugpumpe wurden die Säfte bei konstantem Unterdruck von etwa 200 mm H_2O getrennt in eisgekühlten Kolben aufgefangen und unmittelbar nach Beendigung des Testes ausgewertet. Sowohl nüchtern wie nach Reiz wurden

Proben von je 20 Minuten Sekretionsdauer gesammelt. Als Sekretionshormone injizierten wir i.v. die Präparate Sekretin und Cecekin der Firma Vitrum Stockholm mit einer Dosierung von jeweils 1 Einheit pro Kilogramm Körpergewicht. Die Maximaldosis für Cecekin betrug 75 Einheiten. Nach der Hormongabe wurden jeweils 4 Proben in 80 Minuten aufgefangen.
Bei sämtlichen Fraktionen wurden folgende Bestimmungen durchgeführt:

1.) Messen der Saftmenge
2.) Ermittlung des pH - Wertes mit dem pH - Meter
3.) Bestimmung der Bikarbonatkonzentration nach Scribner und Caillouette (64)
4.) Gesamtbilirubinbestimmung nach Jendrassik (36)
5.) Bestimmung der Enzymkonzentrationen:
    a.) Amylase nach Schön et al. (62)
    b.) Gesamtproteasen nach Anson (3,4) in der Modifikation von Rick (58)
    c.) Trypsin
        α.) Nach Nachlass und Seligmann (52), modifiziert nach Bratton und Marshall (13) und Schön et al. (63) mit dem für Trypsin spezifischen Substrat BANA^{+}.
        β.) Bei neueren Untersuchungen der Nüchternsekretion wurde die Trypsinbestimmung nach der Methode von Roman et al. (59) durchgeführt mit dem Substrat BAPA^{++}. Bei den entsprechenden Bestimmungen wird dies gesondert angegeben.

    Die Lipase mußte aus methodischen Gründen als nicht sicher verwertbar unberücksichtigt bleiben.

Die angeführten Endwerte der Tests erhielten wir auf folgende Art:
Die Saftmengen der 4 Einzelfraktionen nach Reiz wurden addiert, und diese Summe wurde durch das Körpergewicht des Patienten in Kilogramm geteilt.

+ BANA = N - Benzoyl - DL - Arginin - beta - Naphthylamid hydrochl.
++ BAPA = Benzoyl - DL - Arginin - p - nitro - anilid. hydrochl.

Die ermittelten Enzymkonzentrationen beziehen sich auf die von den Enzymen pro Zeiteinheit und Temperatur abgebauten Substratmengen und sind für:

Amylase:		Gramm Maltose / ml
Proteasen:		Gamma abgebautes Rinderhaemoglobinsubstrat (= freigesetztes Tyrosin) /ml
Trypsin:	α.)	Gamma Beta - Naphthylamin / ml (BANA)
	β.)	Gamma p - nitro - aniline / ml (BAPA)

Zur Ermittlung der Enzymgesamtmengen multiplizierten wir die entsprechenden Konzentrationen mit der zugehörigen Saftmenge. Diese Produkte wurden, entsprechend dem Vorgehen bei der Sekretmenge, zur Errechnung der Endwerte wieder in den 4 jeweiligen Fraktionen addiert und die Summe durch das Körpergewicht geteilt.

Die Angabe der Enzymwerte erfolgt bei den Untersuchungen ohne Nennung der Substrate.

Die Bestimmung der Serumamylase erfolgte nach der von Somogyi angegebenen Methode, bei der die Enzymaktivität durch vorgelegte Stärke geprüft wird. Die entstehende Glukose als Ausdruck der fermentativen Spaltung wird mitHilfe der Zuckerreduktionsprobe nach Hagedorn - Jensen titrimetrisch quantitativ erfaßt.

xxxxxxxxxxx

Untersuchungen über die Nüchternsekretion des menschlichen Pankreas

Am nüchternen Patienten wurden Saftproben von jeweils 20 Minuten Sammeldauer gewonnen, die spontan in das Duodenum flossen. Zuvor saugten wir das Sekretgemisch aus Magen-, Darm-, Pankreassaft und Galle ab, das sich bis zum Testbeginn im Darmlumen angesammelt hatte. So war gewährleistet, Pankreassekret zu erhalten, das ohne Stimulierung von der Bauchspeicheldrüse abgegeben wurde. Nicht

auszuschließen sind dabei die Unsicherheitsfaktoren, die sich aus rein technischen Gründen nicht beseitigen lassen:

1.) Die Irritation der Darmwand durch die Sonde und die eventuell dadurch bedingte mechanische Reizung .
2.) Eine Stimulierung des Pankreasflusses durch unvollständig abgesaugte Magensäure, die sich in das Duodenum ergießt und eine Sekretinfreisetzung in der Mucosa bewirkt.

Man konnte auf diese Weise unterschiedliche Saftproben erhalten und zwar sowohl bei demselben Patienten, bei dem man das Nüchternsekret in mehreren 20 - Minuten - Fraktionen sammelte, wie auch bei verschiedenen Personen, bei denen man die einzige abgenommene Nüchternprobe mit denen anderer verglich.
Betrachtet man die 166 Einzelproben, die bei 110 nüchternen Testpersonen gewonnen wurden, so bietet sich ein sehr variables Bild hinsichtlich Sekretmenge, Aciditätsgrad und Bilirubinbeimengung als Ausdruck des unterschiedlichen Galleflusses. Untersucht man den Enzymgehalt der Säfte, so läßt sich auch hier keine Einheitlichkeit feststellen, die auf eine konstante Nüchternleistung des menschlichen Pankreas Rückschlüsse zuließe.
Um zu klären, durch welche überschaubaren Einflüsse diese Unterschiede bedingt sein könnten, wurden aus dem Gesamtkollektiv drei Gruppen herausgegriffen, welche nach ihrem Aciditätsgrad zwischen pH 5,0 und 8,0 geordnet wurden. Von den Resultaten in den drei Einzelgruppen (pH 5,0 - 6,0; 6,1 - 7,0; > 7,1) wurden Mittelwerte aufgestellt und die Variationskoeffizienten errechnet, welche die Streuungen der Einzelwerte in Prozent des arithmetischen Mittels angibt. Mithilfe dieser Angaben läßt sich leicht die Konstanz, bzw. die Variabilität der Einzelwerte feststellen. Je größer nämlich der Variationskoeffizient (Vc) ist, desto größer ist prozentual gesehen auch die Schwankungsbreite, nimmt er Zahlenwerte über 100 an, so ist der absolute Wert der Streuung grösser als der arithmetische Mittelwert.
Zur Berechnung wurden folgende Formeln benutzt:

$$Vc = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

$$s = \sqrt{s^2} \qquad s^2 = \frac{1}{N-1}\left(S(x^2) - \frac{(Sx)^2}{N}\right)$$

Erklärung der Symbole:

Vc = Variationskoeffizient
$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert
s = Streubreite = Standardabweichung
N = Anzahl der Fälle
S (x^2) = Summe der Quadrate der Einzelwerte
$(Sx)^2$ = Quadrat der Summe der Einzelwerte

	n = 13		n = 50		n = 28	
	pH 5,0 - 6,0		pH 6,1 - 7,0		pH > 7,1	
	$\bar{x}$	Vc	$\bar{x}$	Vc	$\bar{x}$	Vc
Saft(ml)	21,3	60,7	21,2	57,0	13,0	40,8
Bilirubin(mg%)	4,9	88,3	4,1	99,0	4,0	>100
Amylase+(g/ml)	3,5	54,4	4,8	39,6	5,9	38,0
Trypsin(/ml)	122	54,1	129	52,7	116	41,4
Proteasen(/ml)	637	43,7	745	50,2	675	31,6
Amylase(g)	76,5	81,6	94,9	63,5	73,6	46,9
Trypsin(mg)	2,18	62,9	2,52	95,0	1,48	60,8
Proteasen(mg)	11,5	62,6	14,4	65,5	8,75	51,7

Tabelle 1 : Vergleich der Nüchternwerte bei verschiedenem pH - Wert

Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, steigen die mittleren Saftmengen mit fallendem pH - Wert an, als Ausdruck einer vermehrten Magensaftbeimengung. Was bewirkt nun dieses zugeflossene Magensekret? Kommt es zu einer Minderung der Enzymaktivitäten, wie es Forell in Abhängigkeit von der Acidität beschrieb (28) oder ist eine solche Wirkung bei den hier erfaßten pH - Stufen nicht zu bemerken?

Betrachtet man die Konzentrationen der ausgeschiedenen Fermente, so könnte die Amylase auf den ersten Blick das Bild einer solchen Schädigung bieten, da die Aktivitäten bei steigender Acidität abnehmen. Jedoch muß ein Verdünnungseffekt berücksichtigt

+siehe Methodik

werden, der bei Saftmengenunterschieden von etwa 60 % gewiß eine erhebliche Rolle spielt. Um dies zu klären, werden die Gesamtmengen der Enzyme betrachtet, und man erkennt, daß trotz höherer Saftmenge die Werte in der ersten Gruppe niedriger liegen als in der zweiten. Das bedeutet, daß eine Aktivitätsminderung der Enzyme in dem Bereich zwischen pH 5,0 und 6,0 eintritt. Die Endwerte in dieser Gruppe liegen jedoch immer noch höher als in der höchsten pH - Stufe, weshalb gefolgert werden muß, daß der durch zugeflossene Säure ausgelöste Sekretinreiz und die dadurch vermehrt ausgeschwemmten Fermentmengen größer sind als die Enzymaktivitäten, welche durch die schädigende Säurewirkung verloren gingen.
Da sich die Bilirubinkonzentrationen in allen 3 Gruppen weitgehend gleichen, kommt ein stimulierender Einfluß der Galle in der Art, wie unten dargestellt werden wird, nicht zum Tragen.

Vergleicht man nun die Schwankungsbreiten der Einzelwerte um das arithmetische Mittel, so läßt sich eine gleichmäßige oder unregelmäßige Sekretion anhand der Variationskoeffizienten ablesen. Es ergibt sich, daß die Pankreasleistung in der alkalischen Gruppe am konstantesten ist, das heißt am wenigsten von störenden Einflüssen beeinträchtigt wird. Aus der Tatsache jedoch, daß bei der Gesamtausscheidung der Fermente selbst in diesem Kollektiv die Schwankungsbreite optimal etwa 41 % vom Mittelwert beträgt, läßt sich ableiten, daß

1.) Individuelle beträchtliche Unterschiede in der Spontansekretion bestehen oder aber
2.) Weitere "Störfaktoren" außer der einerseits stimulierenden, andererseits enzymschädigenden Salzsäurewirkung die Pankreasleistung beeinflussen.

Als Einflüsse dieser Art kommt außer dem mechanischen, nicht zu steuernden Sondenreiz eine wechselnde Gallebeimengung in Betracht, wie sie bei den verschiedenen Einzelproben beobachtet werden kann. Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß bei niedrigem pH - Wert etwas höhere Bilirubinkonzentrationen im Mittel zu finden sind. Wegen der gleichzeitig größeren Saftmenge liegt hier also eine gering vermehrte Gallegesamtausscheidung vor. Da Galle einen echten Reiz für die Pankreassekretion darstellt (29), so muß dieser Faktor bei der Enzymausscheidung in Rechnung gestellt werden. Die Unter-

schiede der Bilirubinkonzentrationen sind jedoch in diesem Fall so gering, daß dadurch die beobachteten Schwankungen nicht bedingt sein dürften.
Zieht man aber aus dem Gesamtkollektiv der Nüchternsekrete unabhängig von dem Säuregrad 2 Gruppen von je 18 Proben, die sich in ihrer Bilirubinkonzentration erheblich unterscheiden, so läßt sich der Galleeinfluß ohne weiteres zeigen.

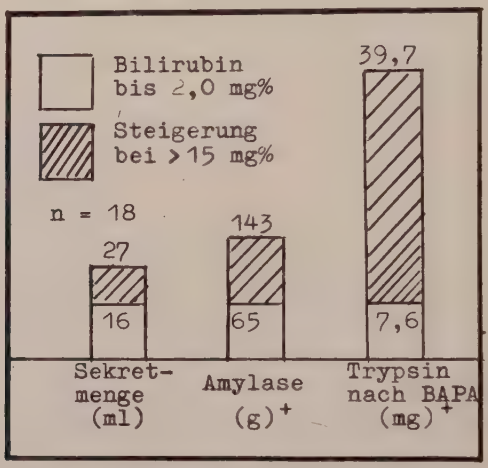


Abb. 1 : Vergleich von Nüchternsekreten mit unterschiedlicher Gallebeimengung

Aus Abbildung 1 ist die Steigerung der Saft- und Enzymgesamtausscheidung in 20 Minuten zu entnehmen, welche alleine durch eine größere Gallebeimengung hervorgerufen wird. Der Einfluß von Säure braucht in diesem Fall nicht berücksichtigt zu werden, da sich der mittlere pH - Wert in den beiden Einzelkollektiven nur unbeträchtlich unterscheidet (1. pH 7,0; 2. pH 7,2).
Außer der Vermehrung der Sekret- und Amylasegesamtmenge tritt eine immense Mehrausschüttung von Trypsin bei größerer Bilirubinkonzentration ein, wodurch der besondere Galleeinfluß auf das Trypsin deutlich wird (29). Selbst nach Abzug der Steige-

+siehe Methodik

rung, welche durch vermehrt ausgeschiedenes Sekret zustandekommt, ist der prozentuale Anstieg noch erheblich (Tabelle 2)

	Saft	Amylase	Trypsin (BAPA)
effektive Steigerung	70%	120%	420%
nach Abzug der Sekretsteigerung	-	50%	350%

Tabelle 2: Prozentuale Steigerung der Pankreasleistung durch höhere Bilirubinbeimengung

Jedoch nicht nur bei Nüchternsekreten von verschiedenen Personen lassen sich diese gallebedingten Schwankungen finden, sondern auch bei demselben Patienten, bei dem während der Nüchternsekretion eine plötzliche spontane Kontraktion der Gallenblase auftritt. Die dadurch bedingte Pankreasmehrleistung ist aus Abb. 2 zu entnehmen.

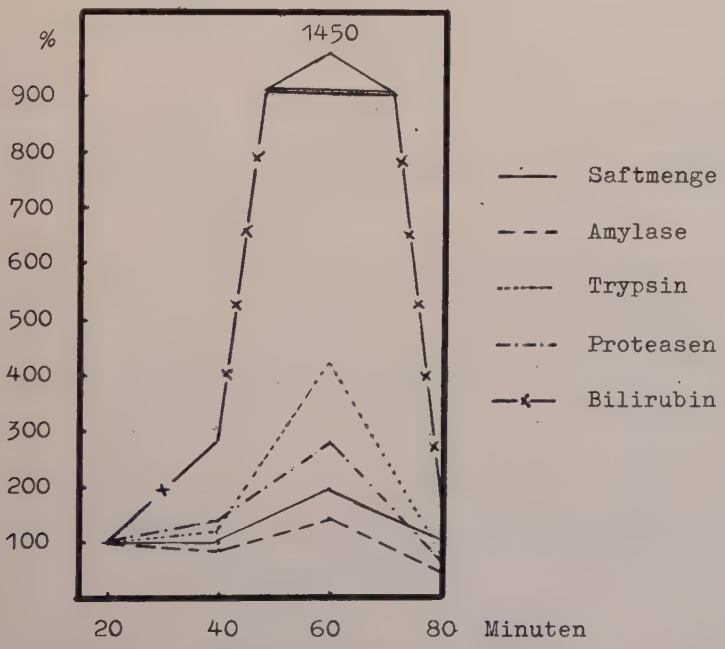


Abb.2 : Nüchternsekretion eines Patienten mit spontanem Gallefluß
Siehe auch Tab. I im Anhang

Auch hier ist nach Galleeinwirkung der Anstieg der Amylase am geringsten, während die Steigerung der ausgeschiedenen Trypsinmenge am meisten ins Gewicht fällt.
Schon unter rein physiologischen Verhältnissen unterliegt die Spontansekretion demnach den verschiedensten Einflüssen, wodurch beträchtliche Unterschiede bei derartigen Nüchternsekretionsstudien zu beobachten sind, wie sie auch von Sarles u.a. (60,61) beschrieben wurden. Um aber einen Basalwert zu erhalten, auf den sich Ergebnisse der durchgeführten Funktionsteste beziehen lassen, erschien es am sinnvollsten, ungeachtet der Schwankungen den Mittelwert aus sämtlichen verwertbaren Bestimmungen bei Nüchternsekreten zu bilden. Es wurden dabei nur Proben mit einem pH - Wert über 6,0 verwendet, weil Veränderungen durch zugeflossene Magensäure in diesem Bereich noch nicht zur Wirkung kommen. Die Bikarbonatwerte wurden nur im Alkalischen bestimmt (ab pH 7,1), da das Bild durch den Verbrauch zur Neutralisation von Säure verzerrt würde.
Die Resultate sind in Tabelle 3 zusammengestellt

	Anzahl	$\bar{x}$		Anzahl	$\bar{x}$
Saft(ml)	158	19	Bikarbonat (mval/l)	75	27
pH - Wert	158	6,9	Amylase(g)++	158	85,4
Bilirubin(mg%)	143	8,4	Trypsin(mg)	84	1,99
Bilirubin(mg)+	143	1,76	Proteasen(mg)	92	11,36

Tabelle 3: Basalwerte

Die entsprechenden Enzymkonzentrationen errechneten sich als Quotient aus den Mittelwerten der Fermentgesamtmengen und des Saftes (Tabelle 4).

Amylase (g/ml)++	Trypsin (/ml)	Proteasen (/ml)
4,5	105	598

Tabelle 4: Errechnete mittlere Konzentrationen der Nüchternwerte

+Die Gesamtmenge des Bilirubins errechnete sich als Produkt aus der Konzentration und der zugehörigen Saftmenge
++Siehe Methodik

Der Sekretintest

Aus dem oben Dargestellten geht hervor, daß die Nüchternsekretion mit den teilweise sehr großen Schwankungen zur Beurteilung der Pankreasfunktion nicht geeignet ist. Es soll daher der Funktionstest nach hormoneller Stimulierung mit Sekretin darauf untersucht werden, ob er als ausreichend und optimal in der Diagnostik angesehen werden darf. Dazu ist nötig, die Tests sowohl nach ihrem Sekretionsverlauf aufzuschlüsseln, als auch die Endwerte zu betrachten, wie es von Dreiling vorgeschlagen wurde.

Um diese Frage beim Gesunden zu klären, wurden an Patienten ohne Pankreasaffektion 110 Sekretintesteste durchgeführt nach dem Vorgehen, wie es bei der Methodik beschrieben wurde. Den Patienten wurde nach Abnahme einer oder mehrerer Nüchternproben 1 E Sekretin / kg Körpergewicht i.v. injiziert und in den 80 Minuten nach Reiz vier Fraktionen abgesaugt. Abbildung 2 zeigt die Sekretionskurven, die auf den Mittelwerten der einzelnen Fraktionen basieren, wobei die Enzyme in ihrem Konzentrationsverhalten dargestellt sind. Als Ausgangspunkte sind die in Tabelle 3 und 4 angeführten Basalwerte verwendet worden.

Wie auch von Dreiling (23) beschrieben, kommt es nach Sekretinreiz zu der bekannten " washing - out " - Periode, in welcher die in den Acini gelagerten Fermente durch die vermehrt ausgeschiedene Sekretmenge ausgespült werden. Dadurch tritt eine Verdünnung der Enzyme ein, weshalb deren Konzentrationen zunächst unter das Basalniveau absinken, um in der 3. Fraktion langsam wieder anzusteigen. Am Ende des Testes, wenn nach 80 Minuten der Reiz langsam abklingt, erreichen die Konzentrationen etwa wieder ihren Ausgangswert.

Die Sekretmenge dagegen hat einen Gipfel nach den ersten 20 Minuten und fällt dann in den folgenden Fraktionen bis knapp über den Basalwert ab. Ein völlig anderes Verhalten zeigt die Bikarbonatausscheidung, die einen Höchstwert in der 2. Fraktion erreicht,

insgesamt sehr stark gesteigert ist und auch noch am Ende deutlich erhöht bleibt.

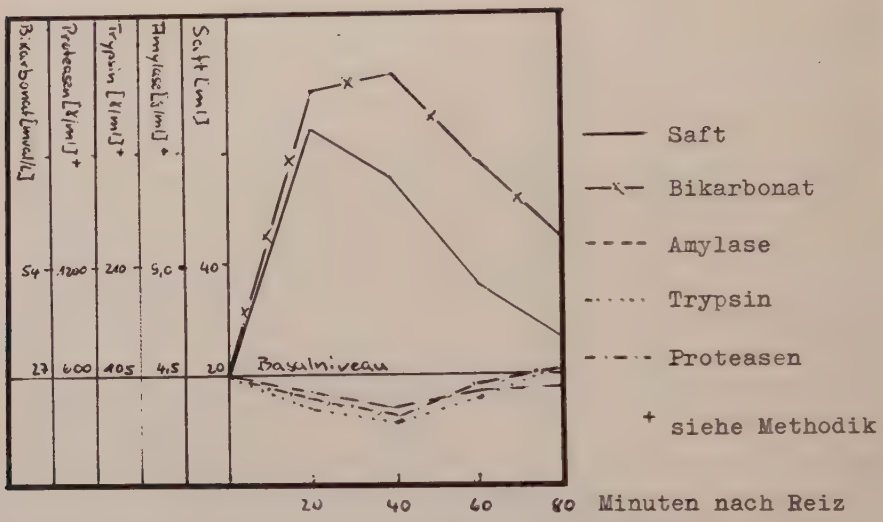


Abb. 3 : Sekretionskurven für Saft, Bikarbonat- und Enzymkonzentrationen nach Sekretin-Reiz. Zahlenangaben siehe Tab. II im Anhang Mittelwerte aus 110 Testen.

Die Enzymkonzentrationen als solche sind aber nicht von großer Signifikanz, wie Andersen (2) angibt, da durch unterschiedliche Saftausscheidungen ein Verdünnungseffekt zustandekommt, welcher in den stark variierenden Fermentkonzentrationen seinen Ausdruck findet. Auch bei der Saftmenge sind diese Schwankungen nicht unerheblich, wie sich aus den Variationskoeffizienten in Tabelle 5 ersehen läßt, während die Bikarbonatkonzentrationen zumindest in den ersten beiden Fraktionen sehr konstant sind.

Fraktion	Saft	Bikarb.	Trypsin	Proteasen	Amylase
I	35,6	18,9	77,0	54,7	46,8
II	41,1	18,2	87,3	48,0	48,9
III	52,9	32,1	69,5	51,0	44,0
IV	57,8	47,5	75,0	54,3	46,1

Tabelle 5: Variationskoeffizienten von Saft, Bikarbonat- und Enzymkonzentrationen nach Sekretin - Reiz

Die Enzymkonzentrationen bei Pankreassäften nach Sekretinreiz unterliegen also schon beim Gesunden beträchtlichen Schwankungen. Aus diesem Grunde soll das Verhalten der Gesamtmengen + bei den einzelnen Bestimmungen geprüft werden. Schon im Sekretionsablauf kommt ein anderes Bild zustande, wie Abb. 4 deutlich macht.

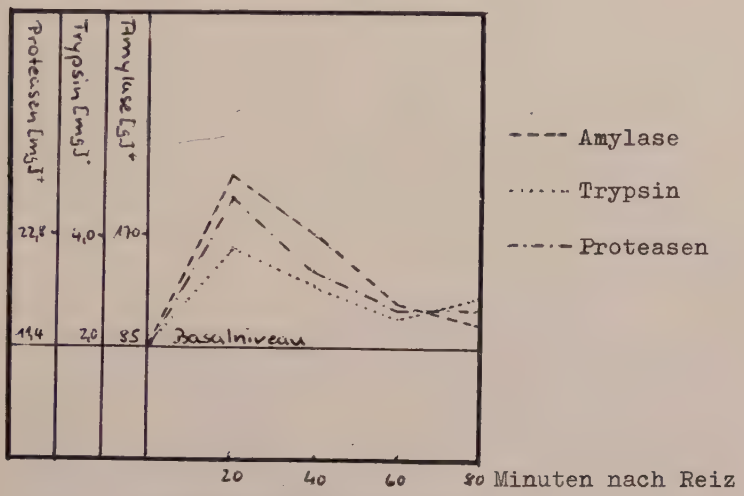


Abb. 4 : Enzymgesamtausscheidung nach Sekretinreiz. Siehe Tabelle III im Anhang

Ein Anstieg sämtlicher Enzyme über ihren basalen Ausgangswert ist erkennbar, der sein Maximum in den ersten 20 Minuten erreicht und für die Amylase mit einer Steigerung um etwa 150% am deutlichsten ausgeprägt ist. Schneller als die Sekretmenge fallen die Werte in den nächsten 40 Minuten ab. Für die proteolytischen Fermente kommt es in der letzten Fraktion zur Bremsung dieses Abfalls, ja sogar zu einem leichten Anstieg für das Trypsin.
Dieses Verhalten erscheint bei dem ausklingenden Reiz zunächst wenig sinnvoll. Sucht man nach Faktoren, die eine Erklärung dafür geben könnten, so findet man diese in der Gallebeimengung.

+ siehe Methodik

Bekanntlich hat Sekretin neben seiner stimulierenden Wirkung auf das Pankreas auch einen choleretischen Effekt (70). Während eines Testes mit Sekretin wird die vermehrt aus der Leber anfallende Gallenflüssigkeit von einer funktionstüchtigen Gallenblase aufgefangen, eingedickt und gespeichert. Es kann nun aber nicht unbegrenzt Flüssigkeit in ein verhältnismäßig kleines Hohlorgan fließen, weshalb im Laufe eines Testes, vornehmlich in den letzten 20 Minuten Galle an das Duodenum abgegeben wird, sei es als Überlaufeffekt oder aber durch spontane Kontraktion der Gallenblase. In Abbildung 5 ist die Bilirubingesamtausscheidung während der 80 Minuten nach Sekretinreiz als Ausdruck für die Gallebeimengung dargestellt. Dazu wurden die ermittelten Bilirubinkonzentrationen mit den dazugehörigen Saftmengen multipliziert, und die so erhaltenen Werte auf mg umgerechnet.

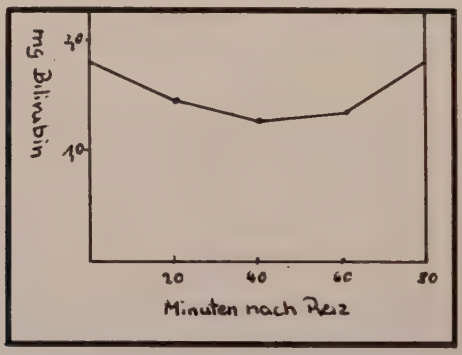


Abb. 5: Bilirubingesamtausscheidung nach Sekretin. Mittelwerte aus 80 Testen.

Interessant erscheint die Tatsache, daß sofort nach der Sekretingabe die Galleausschüttung trotz erhöhter Cholerese im Vergleich zum Basalwert absinkt und diesen erst wieder am Ende des Testes erreicht. Hieraus läßt sich ableiten, daß intravenös gespritztes Sekretin außer den schon beschriebenen Wirkungen einen Effekt auf die Gallenblasenwand ausübt, indem der Tonus der glatten Muskulatur dort vermindert wird. Dadurch ist dieses Speicherorgan in der Lage, gewissermaßen einen Sog auf das biliäre Gangsystem auszuüben, wodurch mehr Lebergalle aufgenommen wird. In der letzten

Fraktion aber läßt diese Wirkung des Sekretionshormones auch nach, die Speicherkapazität der Gallenblase ist erschöpft und die Bilirubinkonzentration im Duodenalinhalt steigt wieder an. Durch diesen Gallezustrom wird ein ekbolischer Reiz auf das Pankreas ausgeübt, von dem die Amylase auch hier wieder nicht oder nur sehr wenig betroffen wird. Das Verhalten von Trypsin und den Proteasen aber findet darin seine Erklärung.
Es werden nun aber bei einzelnen Sekretintesten spontane Gallenblasenkontraktionen sichtbar durch stark erhöhte Bilirubinwerte, die in jeder Fraktion auftreten können. Nicht jede Gallenblase besitzt die gleiche Speicherfähigkeit und dementsprechend können Entleerungen derselben bei den einzelnen Tests mit zeitlichen Unterschieden beobachtet werden. Deshalb verläuft die Gallebeimengung nicht immer konstant so, wie sie auf der Mittelwertskurve aus 80 Testen (Abb. 5) dargestellt ist. Diese Unterschiede wirken sich auch auf die Pankreasgesamtleistung aus, die zusätzlich zu dem Sekretinreiz diesen wechselnden Gallereizen ausgesetzt ist. Die Ergebnisse weisen dementsprechend in jeder einzelnen Fraktion so große Schwankungen auf, daß eine Aussage über die Leistungsfähigkeit der Drüse mit diesen Werten nicht sicher möglich ist. Siehe Tabelle 5 und 6_1.

Fraktion	Amylase	Trypsin	Proteasen
I	46,5	67,6	51,1
II	61,3	85,5	62,2
III	73,2	92,7	70,7
IV	75,0	103,1	85,6

Tabelle 6_1: Variationskoeffizienten der Enzymgesamtmengen nach Sekretinreiz

Auf der Suche nach Möglichkeiten, trotz dieser inkonstanten Resultate optimale Voraussetzungen für die Aussagekraft des Sekretintestes zu schaffen und außerdem eventuell Grundlagen für eine Testverkürzung zu finden, ermittelten wir die Endwerte der Gesamtausscheidung in 40, 60 und 80 Minuten. Zusätzlich wurden nach dem Vorgehen von Dreiling diese Ergebnisse jeweils durch das Körpergewicht der betreffenden Testpersonen dividiert. Bei der Bikarbonatausscheidung wurde der Höchstwert aus allen 4 Fraktionen zur Diagnostik herangezogen, wobei dieser nicht immer in der 2. Fraktion beobachtet wurde.

	Saft (ml)		Amylase (g+)		Trypsin (mg+)		Proteasen (mg+)		Bikarbonat (mval/l)	
	$\bar{x}$	Vc	$\bar{x}$	Vc	$\bar{x}$	Vc	$\bar{x}$	Vc		
40 Min	119	31,8	387	43,9	7,14	64,0	46,4	46,5	Höchstwert in 40 Min.	
60 Min	155	33,2	510	44,3	9,76	64,5	62,8	48,6	$\bar{x}$	Vc
80 Min	182	33,8	611	43,0	12,31	66,8	78,3	48,1	103	14,6
40'/kg	1,79	31,3	5,77	46,9	0,10	55,4	0,66	40,9		
60'/kg	2,33	33,0	7,64	44,9	0,14	54,4	0,91	41,9	in 80 Min.	
80'/kg	2,72	31,6	9,15	42,3	0,19	52,6	1,16	43,4	104	11,9

Tabelle 6: Aufstellung der normalen Pankreasgesamtausscheidung innerhalb 40, 60 und 80 Minuten nach Sekretinreiz mit Angabe der Variationskoeffizienten. Mittelwerte aus 110 Sekretintesten.

Im Vergleich zu den in Tabelle 5 und 6_1 gemachten Angaben zeig die Werte in Tabelle 6 eine zum Teil erheblich geringere Schwa kungsbreite (Vc). Das bedeutet aber, daß zu diagnostischen Aus sagezwecken die Betrachtung der Einzelfraktionen weniger geeig net ist als die Beurteilung der durch Aufsummierung errechnete Gesamtmengen in größeren Zeiteinheiten.

Noch weniger schwankende Endwerte erhält man, wenn die Gesamtm gen durch das Körpergewicht geteilt werden. Anscheinend spielt also das Körpergewicht eines Menschen in der Sekretionsleistun des Pankreas eine größere Rolle, als sie ohnehin schon in der injizierten Sekretionshormondosis berücksichtigt wurde.

Zur Frage einer Testverkürzung läßt sich feststellen, daß in 40 Minuten nach Sekretinreiz schon zwischen 58 und 65 % der 80 - Minuten - Gesamtproduktion erreicht wird. Sowohl die nach 1 Stunde ermittelten, aber auch schon die nach diesen 2 Frakti onen festgestellten Endwerte zeigen Schwankungen in derselben Größenordnung wie die entsprechenden 80 - Minuten - Angaben.

Die Bikarbonatkonzentration, für die sich die Ermittlung des Höchstwertes als sinnvoll erwies, trägt gerade in den ersten 4 Minuten Wesentliches zu einer Aussage bei, da normalerweise in einer dieser Proben die maximalen Konzentrationen erreicht wer den, die in dem aufgefangenen Sekret festgestellt werden könne

---

+ siehe Methodik

Der Mischreiz

Die oben beschriebenen Untersuchungen zeigen, daß beim Gesunden die Saftmenge und Bikarbonatkonzentration nach Sekretinreiz den geringsten Schwankungen unterliegen. Die Enzyme lassen sich im Gegensatz dazu nicht ohne weiteres zu einer Aussage über den Funktionszustand des Pankreas heranziehen, da effektiv nur die Fermentmengen bestimmt werden, die

1.) im Lumen der Acini vorrätig sind und durch den stimulierten Saftfluß ausgespült werden und die Mengen, welche
2.) als Antwort auf unbeeinflußbare Gallenreize aktiv sezerniert werden.

Will man Einblick in die Leistungsfähigkeit bekommen, welche die Bauchspeicheldrüse bei maximaler Beanspruchung besitzt, so muß ein starker ekbolischer Reiz gesetzt werden, der den Durchtritt von Fermentgranula durch die acinäre Zellmembran zur Folge hat. Zu diesem Zwecke steht das kristalline Pankreozymin zur Verfügung, welches als Cecekin in der zur Zeit bestgereinigten Form vorliegt. In verschiedenen Untersuchungen hat sich aber immer wieder gezeigt, daß auf Pankreozymingabe zwar die Enzymkonzentrationen ansteigen, doch die Gesamtausscheidung in 80 Minuten unter der nach Sekretinreiz liegt. Es fehlte dabei die Stimulierung der hydrokinetischen Pankreasfunktion, durch die eine Ausschwemmung der sezernierten Fermente vorgenommen würde. So bleibt aber das visköse, enzymreiche Sekret in den Ausführungsgängen liegen, weshalb ein Anstieg der Fermentgesamtmengen über das Niveau des Sekretinreizes ausbleibt.

Man hielt es deshalb für zweckmäßig, einen hydrokinetischen mit einem ekbolischen Reiz zu koppeln, indem man die Lösungen der beiden Hormonpräparate Sekretin und Cecekin direkt hintereinander injizierte. Dadurch müßte es möglich sein, eine Aussage über die Gesamtfunktion des exokrinen Pankreas zu machen.

Bei dieser Reizanordnung erwies sich außerdem als günstig, daß

durch das vom Pankreozymin nicht zu trennende Cholecystokinin eine Gallenblasenkontraktion provoziert wird, welche die Bilirubinkonzentration im Duodenallumen normalerweise 2 - 10 Minuten nach der Injektion massiv ansteigen läßt. Diesen stimulierten Gallefluß hat man bei funktionstüchtiger Gallenblase unter Kontrolle, und er trägt dazu bei, die Bauchspeicheldrüse maximal zu stimulieren. Gleichzeitig läßt sich das gesamte biliäre System überprüfen, wobei Aussagen gemacht werden können über:

1.) Kontraktionsfähigkeit der Gallenblase
2.) Eindickungsvermögen der Gallenblase
3.) Speicherungsfähigkeit der Gallenblase
4.) Verschluß der Gallengänge
5.) Anwesenheit von Lamblien, Bakterien, Leukozyten oder Kristallen im Gallensystem

Ad 1 : Früher oder später wird eine funktionstüchtige Gallenblase ihren Inhalt nach Cecekininjektion an das Darmlumen abgeben. Durch die Beobachtung der Bilirubinbeimengung im Duodenalinhalt ist es daher möglich, die einsetzende Kontraktion zu beobachten. Verkürzt sich aber die glatte Muskulatur in der Wand des Speicherorganes nicht, obwohl dieser starke Kontraktionsreiz gesetzt wurde, so läßt sich diese Insuffizienz an der gleichbleibenden Färbung des aufgefangenen Sekretes erkennen.

Ad 2 : Die Wand der Gallenblase entzieht normalerweise dem von der Leber gebildeten Sekret erhebliche Mengen an Wasser und dickt es zu einer braunschwarzen Flüssigkeit ein. Fließt diese konzentrierte Blasengalle nach Cecekinreiz in das Duodenum, so nimmt das Pankreassekret diese dunkle Farbe an, während der Patient dabei oft über vorübergehende Übelkeit klagt. Bei Resorptionsstörungen der Gallenblasenwand unterbleibt aber diese Konzentrierung, und der Anstieg der Bilirubinwerte im Darm nach Reiz ist nur sehr gering.

Ad 3 : Wie aus röntgenologischen Darstellungen der Gallenwege zu entnehmen ist, variiert die Größe der Gallenblase im normalen Funktionszustand bei verschiedenen Patienten oft beträchtlich. Verbunden damit ist eine unterschiedliche Speicherkapazität dieses Organs, worauf mitHilfe der ausgeschiedenen Bilirubingesamtmenge rückgeschlossen werden kann. Eine Speicherungsfähigkeit ist dann auszuschließen, wenn bei funktionstüchtiger Wandmuskulatur kein Anstieg der Gallenfarbstoffkonzentration im Duodenalinhalt zu beobachten ist.

Ad 4 : Am besten läßt sich eine Gangverlegung durch Steine oder Verwachsungen im biliären System röntgenologisch darstellen. Aber auch ein Cecekinreiz kann für das Vorliegen einer Stenose in diesem Bereich geeignete Hinweise geben. Kontrahiert sich nämlich eine Gallenblase (auf Cholecystokinin) gegen einen Widerstand im ableitenden System, so kommt es neben dem ausbleibenden Bilirubinanstieg zu starken, kolikartigen Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, die sich oft erst auf ein i.v. gegebenes Spasmolyticum wieder lösen.

Ad 5 : Routinemäßig läßt sich bei der Differentialdiagnose von Oberbauchbeschwerden unklarer Genese bei Pankreasfunktionstesten unter Verwendung von Cecekin als Stimulans die anfallende B - Galle auffangen und untersuchen. Durch einfache, mikroskopische Betrachtung eines noch körperwarmen Tropfens lassen sich Protozoen, wie Lamblien, sofort feststellen. Pyogene Streptokokken, bzw. Staphylokokken, Enteritisbakterien, Typhus- und Paratyphuserreger etc. können durch Anlegen von Kulturen gezüchtet werden, ohne daß eine nochmalige Duodenalsondierung mit Magnesiumsulfatreiz u.ä. nötig wäre. Auch Leukocyten und Kristalle, deren pathodiagnostischen Wert besonders Hafter (69) betonte, können bei der routinemäßigen Betrachtung der Gallenflüssigkeit unter dem Mikroskop erkannt werden.

Im Folgenden wurde in 52 Fällen vor oder nach einem Sekretinreiz ein sogenannter Mischreiz gesetzt, indem 1 E Sekretin / kg Körpergewicht injiziert wurde und direkt im Anschluß daran Cecekin in derselben Dosierung (maximal 75 E). Dabei werden nach unseren Untersuchungen die Ergebnisse durch vorangehenden Sekretinreiz nur unwesentlich beeinflußt. Die Reserve der gesunden Drüse ist also anscheinend so groß, daß die Sekretionsleistung bei einfachem und gekoppeltem Reiz Normwerte erreichen kann.

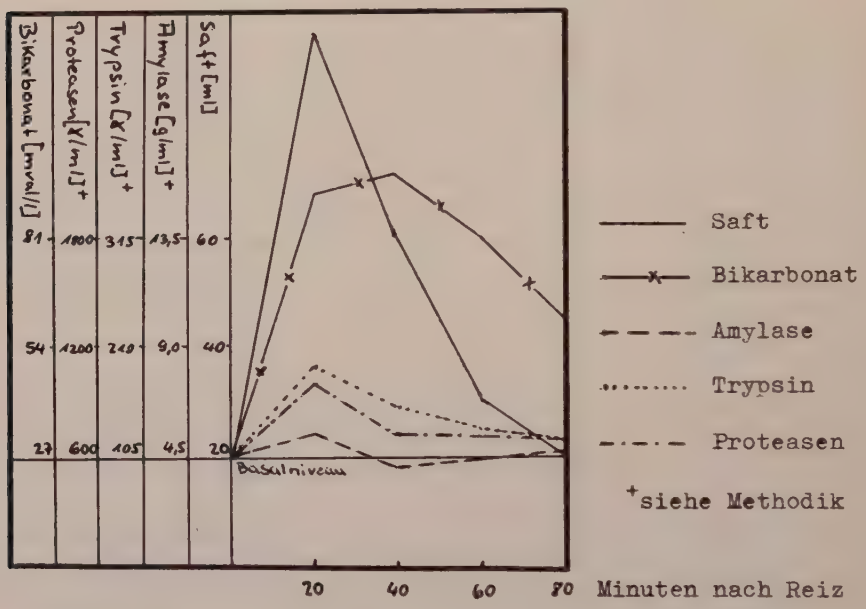


Abb. 6 : Verhalten von Sekretmenge, Bikarbonat- und Enzymkonzentration nach gekoppeltem Sekretin - Cecekin - Reiz.
Vergleiche Tab. IV im Anhang

In Abbildung 6 ist aus den Sekretionskurven nach Mischreiz zu ersehen, daß es zu einem starken Anstieg der Saftmenge kommt, die in der 2. und 3. Fraktion schnell absinkt und nach 80 Minuten den Nüchternwert wieder erreicht. Die Bikarbonatkonzentration zeigt das ähnlich breitbasige Verhalten wie nach einfachem Reiz, wobei die Endwerte auch erhöht bleiben. Der Gipfel

in der 2. Fraktion liegt bei annähernd gleich hohen Werten. Die Enzymkonzentrationen steigen hier in den ersten 20 Minuten zu einem Maximum an, das über dem Niveau der Basalsekretion liegt. Nur die Konzentration der Amylase unterschreitet in der folgenden Fraktion die Nüchternleistung, um sie dann in den letzten 20 Minuten wieder knapp zu übersteigen.
Betrachtet man das Verhalten der Enzymgesamtmengen, die mit Hilfe der jeweiligen Saftmengen errechnet wurden (Abb. 7), so wird die Mehrausschüttung aller Enzyme besonders deutlich. Ein steiler, von den anderen Werten abgesetzter Gipfel wird in den ersten 20 Minuten beobachtet. Danach fallen die Werte rasch ab, so daß der Spiegel der Basalsekretion am Ende fast wieder erreicht wird.

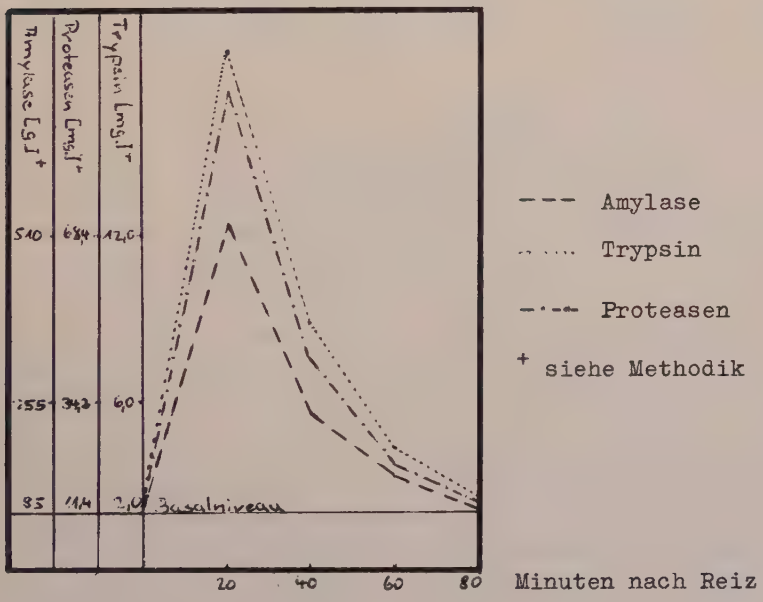


Abb. 7 : Enzymgesamtausscheidung nach Mischreiz. Vergleiche Tab. V im Anhang.
Maßstab 1 : 2 im Vergleich zu der Enzymgesamtausscheidung nach Sekretin

Am wenigsten ist die Amylase von der beobachteten Steigerung betroffen, was mit ihrer geringen Galleempfindlichkeit erklärbar ist. Auch für die Bilirubingesamtausscheidung wird nämlich in der ersten Fraktion ein Maximum erreicht (Abb. 8), wodurch im Gegensatz zur Amylase die Neubildung der übrigen Pankreasenzyme noch weiter stimuliert wird.

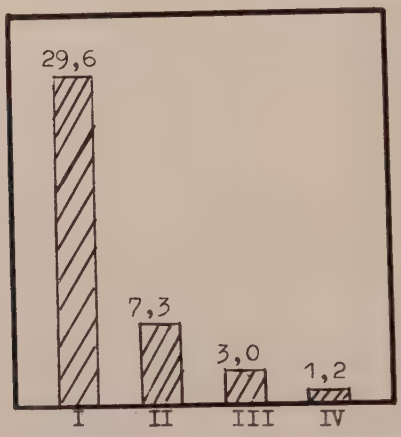


Abb.8 : Bilirubingesamtausscheidung (mg+) in den 4 Fraktionen nach Mischreiz

Für die Frage der klinischen Anwendbarkeit des Mischreizes wurden die Streubreiten der Einzelwerte von 52 durchgeführten Testen bei Patienten ohne Pankreaserkrankung oder Gallensystemsaffektion ermittelt. Im Gegensatz zum Sekretinreiz findet man schon bei den Fermentkonzentrationen hauptsächlich in den ersten zwei Fraktionen verhältnismäßig kleine Schwankungen. Da sich aber bewährt hatte, die Gesamtausscheidungen in der Zeiteinheit zu bewerten und den beeinflussenden Faktor des Körpergewichts durch Division mit der entsprechenden Anzahl von Kilogramm im wesentlichen zu eliminieren, wurden auch hier dieselben Berechnungen bei der Auswertung von Normaltesten angestellt. In Tab.7 sind die Mittelwerte der gefundenen Resultate zusammengestellt mit Angabe der jeweiligen Variationskoeffizienten.

+ siehe S. 22

	Saft (ml)		Amylase (g+)		Trypsin (mg+)		Proteasen (mg+)		Bikarbonat (mval/l)	
	$\bar{x}$	Vc	$\bar{x}$	Vc	$\bar{x}$	Vc	$\bar{x}$	Vc	$\bar{x}$	Vc
I	96	22,8	522	39,7	18,53	28,0	97,3	33,4	90	14,8
II	60	29,4	245	46,5	8,71	34,1	43,8	40,5	96	21,9
III	30	54,3	133	56,4	4,32	59,7	21,8	58,8	81	32,1
IV	20	73,0	95	74,7	2,52	85,7	14,2	81,2	61	33,9
40 Min	156	22,0	767	37,3	27,2	24,1	141,1	29,7	Höchstwert in 40 Min.	
60 Min	186	26,4	893	36,3	31,5	24,1	162,9	29,5	$\bar{x}$	Vc
80 Min	206	26,8	995	36,6	34,0	24,3	177,1	30,5	101	14,5
40'/kg	2,27	20,7	11,2	33,9	0,398	24,9	2,08	27,4	Höchstwert in 80 Min.	
60'/kg	2,71	21,0	13,1	33,6	0,460	21,1	2,38	26,9		
80'/kg	3,06	23,2	14,6	33,1	0,496	23,2	2,57	26,9	102	14,7

Tab. 7: Mittelwerte der Saftmenge, der Amylase-, Trypsin- und Proteasengesamtausscheidung, sowie der Bikarbonatkonzentration nach Mischreiz mit Angabe der Variationskoeffizienten.

Es fällt auf, daß im Gegensatz zum Sekretintest die Schwankung nicht über die gesamte Testdauer ähnlich hoch sind, sondern in den letzten beiden Fraktionen erheblich größer werden, wie aus den Variationskoeffizienten abzulesen ist. Dieser Umstand besagt, daß bei funktionstüchtiger Gallenblase der Mischreiz in der ersten Hälfte der Sammelperiode zu einer konstanteren Reizantwort führt, während anderweitige, beeinflussende Faktoren in der restlichen Zeit die beobachteten Unterschiede bedingen.

Richtet man in diesem Zusammenhang sein Augenmerk auf die Gallbeimengung, so kann damit eine Erklärung für das beschriebene Verhalten gefunden werden. Wie später noch zu zeigen ist, wird die Drüse bis zu einer bestimmten Bilirubinkonzentration noch zusätzlich zu dem hormonellen Reiz stimuliert. Ist diese Konzentration jedoch überschritten, so kommt keine weitere wesentliche Enzymsteigerung mehr zustande.

In den ersten beiden Fraktionen nach Mischreiz ist die Galleau

---

+ siehe Methodik

schüttung so groß, daß die dort vorkommenden Unterschiede im Bilirubingehalt (Vc = 52,0 und 61,6) keine erheblichen Veränderungen in der Pankreassekretion hervorrufen. Die geringe Galleausschüttung mit wechselnden Werten (Vc = 93,3 bzw. 116,6) in den letzten 40 Minuten dagegen greift noch modifizierend in den Sekretionsablauf ein, was die stärkeren Schwankungen der Pankreassekretionsleistung in Fraktion III und IV bedingt.

Die Gesamtausscheidung in der Zeiteinheit, wie sie in den 40-, 60- und 80 - Minuten - Gesamtwerten (siehe Tab.7) berechnet wurde, mindert diese Unterschiede und deutet auf eine gleichmäßigere Leistung der Bauchspeicheldrüse über größere Zeiträume nach Reiz hin. Durchgehend weist der Mischreiztest bei dieser Art von Auswertung geringere Schwankungsbreiten auf als der Sekretintest, was weniger bei Amylase, als vielmehr bei der Ausscheidung von Trypsin und den Proteasen auffällt. Auch die Saftsekretion unterliegt bei dieser Testart geringeren Streuungen.

Der Variationskoeffizient für die Bikarbonatkonzentration bei der Betrachtung der Höchstwerte nimmt bei Mischreiz nur unwesentlich höhere Werte an wie bei dem mehr oder minder spezifischen einfachen Reiz, so daß auch hier das Bikarbonat in genau demselben Maße zur Diagnostik herangezogen werden kann.

Vergleich der beiden Reizarten

Wie aus dem oben Ausgeführten zu ersehen ist, wird auf den gekoppelten Reiz wesentlich mehr von der Drüse geleistet. Um zu klären, wie sich diese Mehrleistung über den gesamten Test verteilt, wurden die sezernierten Saft- und Fermentmengen nach Sekretin- und Mischreiz miteinander verglichen. Die Sekretinwerte wurden dabei als 100 % gesetzt und die Mischreizwerte prozentual darauf bezogen (Siehe Abb. 9).

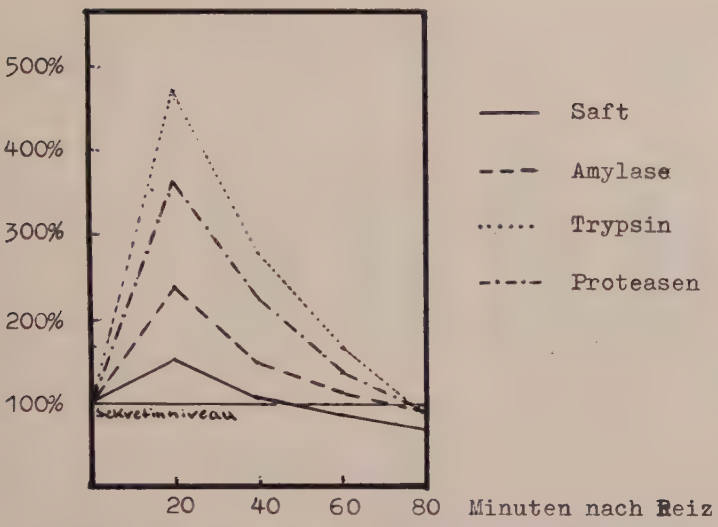


Abb. 9: Prozentuale Steigerung der Pankreassekretion nach Mischreiz, bezogen auf die Sekretinwerte

Obwohl die Saftausscheidung nach Mischreiz nur in der ersten Fraktion das Sekretinniveau um 50% übersteigt und später sogar unter diesem Spiegel bleibt, erfahren sämtliche Enzyme eine sehr starke Steigerung. Hauptsächlich in den ersten 20 Minuten wird die Leistung nach Sekretinreiz um ein Vielfaches übertroffen und nur in der letzten Fraktion ist die Ausscheidung unbeträchtlich kleiner.
Die Hauptarbeit wird also von der Drüse gleich nach Reizsetzung geleistet, wobei sie in den 20 Minuten nach Hormoninjektion bei Mischreiz etwa 50 % von den Gesamtmengen in 80 Minuten ausschüttet. Setzt man die 20-, 40- und 60 - Minuten - Gesamtleistung der Drüse in Beziehung zu dem 80 - Minuten - Wert, so fällt auf, daß sämtliche ausgeschiedenen Stoffe bei dem angenommenen Bezugspunkt prozentual in etwa den gleichen Mengen sezerniert werden. Betrachtet man dasselbe nach Sekretinreiz, so bietet sich prinzipiell dasselbe Bild, wenn auch die Prozentzahlen andere Werte annehmen.

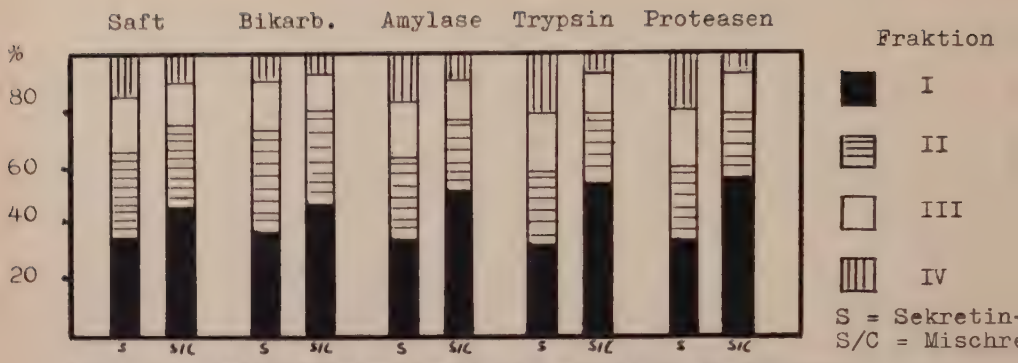


Abb. 10: Leistungszuwachs in den einzelnen Fraktionen nach Hormongabe prozentual bezogen auf den 80 - Minuten - Wert

Wie Abb. 10 verdeutlicht, ist die Drüsenleistung nach Sekretin alleine etwas gleichmäßiger über die ganze Sammelzeit hinweg, während nach dem massiven Mischreiz die Zuwachsraten in den 4 Fraktionen deutliche Unterschiede zeigen.
Die Verteilung der Gesamtsekretion während der ganzen Sammeldauer läßt sich vereinfacht folgendermaßen darstellen:

Gesamtleistung in (min)	20	40	60	80
nach Sekretin	1/3	2/3	4/5	1/1
nach Sekretin - Cecekin	1/2	4/5	9/10	1/1

Nicht einordnen in dieses Schema läßt sich lediglich die Bikarbonatausscheidung nach Sekretinreiz, die zwar in den ersten 20 Minuten mit auch nur etwa einem Drittel von der 80 - Minuten - Leistung parallel zu den übrigen Sekretstoffen läuft, jedoch nach dem Gipfel in der 2. Fraktion mit 73 % vor der Saft- und Fermentsekretion liegt. Nach 1 Stunde sind wie nach Mischreiz knapp über 90 % der gesamten Bikarbonatmenge abgesondert.

Die Bikarbonatausscheidung nach Sekretin ist verhältnismäßig hoch und erreicht im Mittel höhere Werte als nach Doppelreiz. Untersucht man die Pufferkapazität der Säfte nach beiden Reizarten anhand der Bikarbonatkonzentrationen und ordnet die Sekre-

te zu diesem Zweck nach pH - Gruppen, so sind auch hier Unterschiede zwischen den verschiedenen Hormonreizen festzustellen. (Abb. 11)

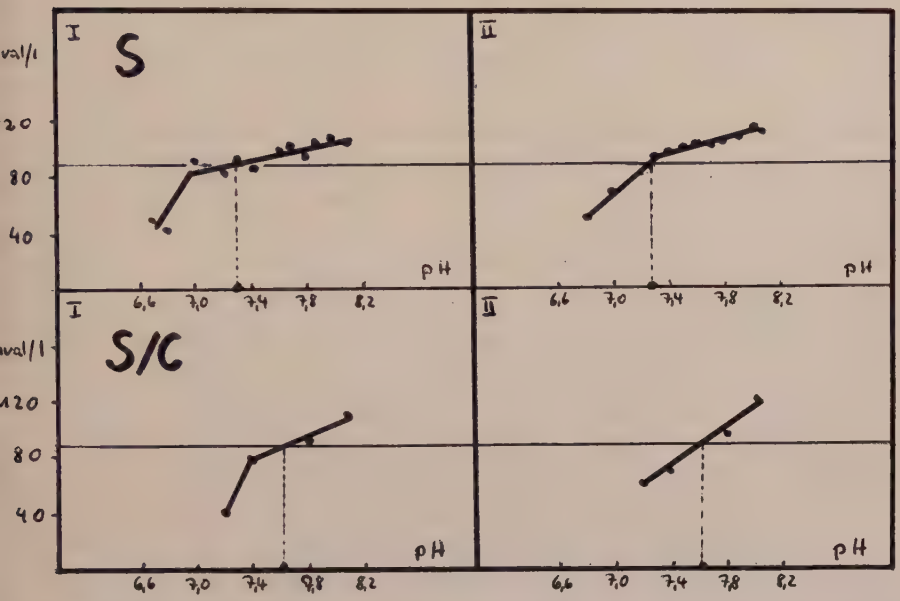


Abb. 11: Verhalten der Bikarbonatkonzentration in den ersten beiden Fraktionen nach Sekretin- und Mischreiz bei verschiedenen pH - Werten.

Nach Sekretin werden schon bei verhältnismäßig niedrigen pH - Werten (7,1 bzw. 7,2) mittlere Bikarbonatkonzentrationen von über 80 mval/l erreicht, die bei wachsender Alkalität langsam ansteigen. Im Gegensatz dazu werden nach Sekretin - Cecekin - Reiz Werte über 80 mval/l im Durchschnitt erst bei einem pH von 7,5 erreicht, die sich aber bis zu dem pH - Wert von 8,1 auf über 110 mval/l im Mittel vergrößern.
Diese Beobachtungen sind für diagnostische Zwecke nicht unbedeutend. Soll laut Klotz (65) nämlich eine funktionstüchtige Bauchspeicheldrüse wenigstens einmal in 80 Minuten einen Bikarbonatgehalt von über 90 mval/l an das Sekret abgeben, so muß beim Sekretintest zur Beurteilung ein Mindest - pH - Wert von 7,3 und beim Mischreiztest von 7,6 gefordert werden.

Die Bedeutung der Galle beim Mischreiz

Die bisherigen Ausführungen zeigen, daß der spezifisch enzymbildende Reiz des zusätzlich gegebenen Cecekins zusammen mit der gleichzeitigen stimulierenden Wirkung der Gallenflüssigkeit hauptsächlich in den ersten beiden Fraktionen zum Tragen kommt und nach etwa einer Stunde wieder abklingt. Die enorme Sekretionssteigerung in den 40 Minuten im Anschluß an den Mischreiz bedingt die beobachtete Mehrleistung während des gesamten Sekretin - Cecekin - Testes. Aus Tabelle 8 ist zu ersehen, wieviel diese Steigerung in 80 Minuten im Vergleich zur Sekretingabe effektiv beträgt.

	S	S/C	S/C : S
Saftmenge (ml)	182,30	209,00	+ 15%
Bikarbonat (mval)	15,69	18,05	+ 15%
Amylase (g^{+})	611,00	995,00	+ 63%
Trypsin (mg)	12,31	33,59	+172%
Proteasen (mg)	78,30	174,80	+123%

Tab. 8: Gesamtausscheidung in 80 Minuten nach Sekretin- und nach Mischreiz. Prozentuale Angabe der Mehrleistung nach Mischreiz.

Es fällt die völlige Parallelität der Saft- und Bikarbonatsteigerung auf, welche im Vergleich zu der Enzymerhöhung nach Doppelreiz nur geringe Werte erreicht.
Nimmt man an, daß sämtliche Enzyme auf Grund ihres gemeinsamen Bildungsortes durch Pankreozymin gleichsinnig im Pankreassekret angereichert und durch die Sekretinwirkung ausgeschwemmt werden, so läßt sich die Wirkung des ekbolischen Stimulans abgrenzen gegenüber dem Reiz, welcher durch die konzentriert ins Duodenum gelangende Blasengalle gesetzt wird. Schreibt man vereinfachend die Amylasevermehrung nach Mischreiz im Vergleich zu dem Einzelreiz mit Sekretin nur dem hormonellen Einfluß zu, den Cecekin direkt auf das Pankreas ausübt, so muß der selektive Mehranstieg von 60 bzw. 110 % für Proteasen und Trypsin alleine von der Gallewirkung herrühren. Trypsin würde demnach bei den untersuchten Enzymen dem stärksten Galleeinfluß unterliegen.

+

Um zu zeigen, inwieweit hohe Bilirubinkonzentrationen modifizierend eingreifen in die Sekretion der Pankreasfermente, wurden Sammelproben der ersten Fraktion nach Mischreiz nach ihrem Bilirubingehalt in Gruppen aufgeteilt. Aufgrund ähnlicher Enzymgesamtmengen innerhalb gewisser Grenzen wurden 3 Gruppen gebildet, wobei in Abb. 12 die Werte in der niedrigsten Bilirubinkonzentrationsstufe 100% gesetzt wurden.

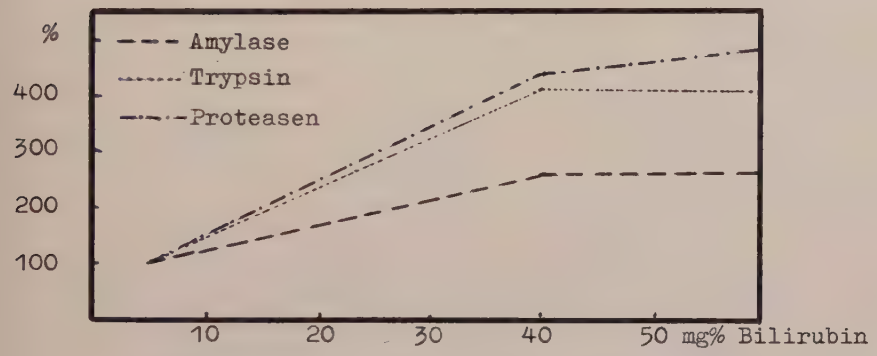


Abb. 12: Abhängigkeit der Enzymausscheidung von dem Bilirubingehalt in der ersten Fraktion nach Mischreiz

Sämtliche Fermente, selbst die Amylase, zeigen einen deutlichen Anstieg bei Steigerung der Bilirubinkonzentration über 10,0 mg%. Dann scheint die Drüse maximal stimuliert zu sein, da über 40 mg% außer bei den Proteasen keine weitere Zunahme der Enzymgesamtmengen festzustellen ist.
Sekretionsstudien sind zur Zeit noch im Gange, die nachweisen sollen, welcher Substanz in der Gallenflüssigkeit diese Steigerungen zuzuschreiben sind, dem Bilirubin selbst, den Gallensäuren oder aber den Gallensalzen, die intravenös gegeben beim Hund einen Sekretionsanstieg hervorrufen (67).
Wie sehr sich der stimulierende Einfluß der Gallenflüssigkeit in dem Sekretionsablauf geltend macht, läßt sich an Patienten zeigen mit einer Gallenblase, die sich nach Cecekin nicht sofort kontrahiert, wie es normalerweise beobachtet wird (Abb. 13).

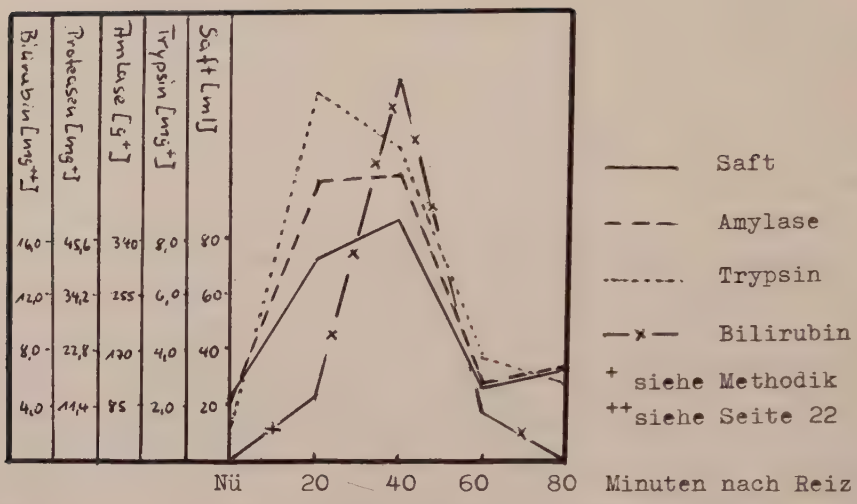


Abb. 13: Reizantwort nach Sekretin - Cecekin bei Pat. D. mit kontraktionsgestörter Gallenblase. Siehe auch Tab. VI im Anhang.

Verzögert setzt bei Pat. D. der Gallefluß nach Mischreiz erst in der 2. Fraktion ein, wodurch das gesamte Bild des Sekretionsablaufes verändert wird. Der normalerweise beobachtete abgesetzte Gipfel der ersten 20 Minuten nach Reiz tritt hier nicht in Erscheinung. Deutlich gegenüber der Norm erniedrigte Werte lassen die Wichtigkeit der Gallebeimengung erkennen.
In der bilirubinreichen 2. Fraktion bleibt der übliche steile Abfall aus, es kommt zu einem Pseudogipfel durch eine gewisse Plateaubildung, bis dann nach einer Stunde das Abklingen des Reizes an den absinkenden Werten deutlich wird.
Betrachtet man die 80 - Minuten - Leistung bei diesem Patienten, so liegen die gefundenen Werte an der unteren Grenze des Normalbereiches, wie er in Tabelle 8 auf Seite 41 dargestellt ist.

Unterbleibt aber eine Gallenblasenkontraktion mit wirksamem Anstieg der Bilirubinkonzentrationen im Duodenum, so kann in der Beurteilung ein insuffizientes Pankreas nach Mischreiz vorgetäuscht werden, wie es z.B. bei Gallenblasendyskinesien oder bei Cysticusstein möglich ist.

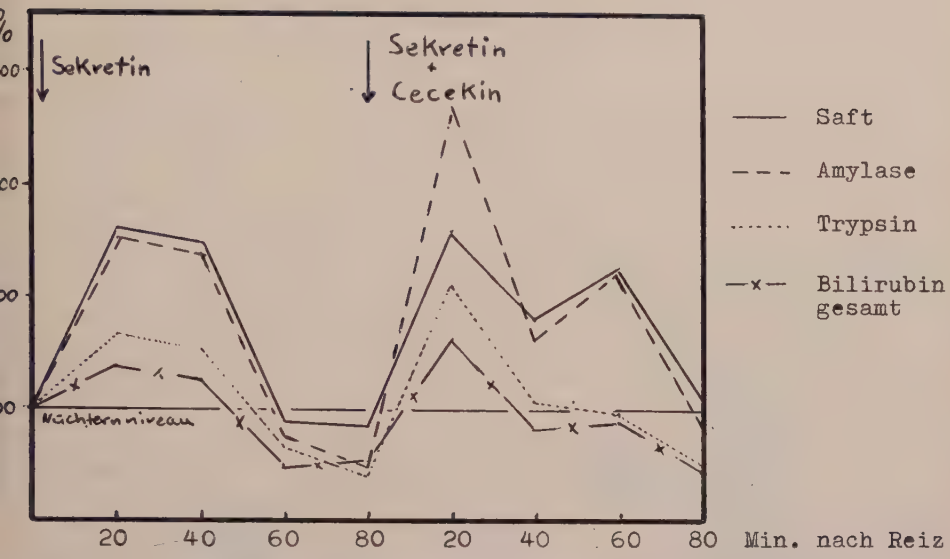


Abb. 14: Sekretionskurven nach Sekretin- und Mischreiz bei Pat. Sch. mit Cysticusstein. Bezugspunkt ist die eigene Nüchternsekretion.

Abbildung 14 zeigt den Sekretionsverlauf nach Hormonreizung bei einem Patienten mit einem später operativ entfernten Stein im ductus cysticus. Durch die Okklusion im Bereich der abführenden Gallenwege wird die Bilirubinkonzentration während der gesamten Testdauer auf einem nahezu konstanten Niveau gehalten, und nur die Unterschiede in der Saftmenge bedingen die auftretenden Schwankungen in der Gallegesamtausscheidung. Vergleicht man die Antwort auf einfachen und gemischten Reiz, so fällt der atypische Verlauf nach zusätzlicher Cecekingabe auf. Nur die galleunspezifische Amylase zeigt einen deutlichen, hohen Gipfel, während Trypsin nur in unwesentlich größerer Menge ausgeschieden wird. Die Proteasen zeigen ein dem Trypsin identisches Bild und wurden deshalb der Übersichtlichkeit wegen zeichnerisch nicht dargestellt.

Die unterschiedliche Abhängigkeit von Saftausscheidung und der Sekretion der verschiedenen Enzyme kann auch am Beispiel einer Patientin gezeigt werden, die eine kontraktionsunfähige Gallenblase besitzt. Auch hier gelangt nach Mischreiz nicht genügend Galle in das Duodenum, weshalb nur Saft und Amylase prozentual in dem zu erwartenden Umfange vermehrt ausgeschieden werden gegenüber dem einfachen Sekretinreiz, während die übrigen Fermente in pathologischem Bereich sezerniert werden. In Abbildung 15 ist die 80 - Minuten - Leistung nach Sekretin als 100 % festgesetzt und die Mehrleistung nach Mischreiz der Norm gegenübergestellt.

Abb 15: 80 Minuten - Ausscheidung nach Mischreiz bei Pat. E. mit Gallenblasendyskinesie bezogen auf den vorangegangenen Sekretinreiz im Vergleich zur Norm.

Bei beiden Patienten wurde die Verdachtsdiagnose einer Gallenwegsaffektion auf Grund der Testergebnisse später röntgenologisch bestätigt.

Klinische Anwendung beider Testarten

Für die Verwendung der hormonellen Stimulationstests zum klinischen Gebrauch wurden aus den Endwerten (siehe S. 24 und 31) von 110, bzw. 52 durchgeführten Untersuchungen gesunder Testpersonen mitHilfe der Standardabweichung (Formel siehe S. 13) Normalbereiche ermittelt, die in Tabelle 9 zusammengestellt sind.

	n	$\bar{x}$	s	Normalbereich	
Saft (ml/kg)	109	2,72	+0,86	1,86 - 3,58	Sekretin
Bikarbonat (mval/l)	104	105	-	über 85	
Amylase (g/kg)+	102	9,2	+ 3,9	5,3 - 13,1	
Trypsin (mg/kg)+	69	0,19	+0,10	0,09 - 0,29	
Proteasen (mg/kg)+	70	1,16	+0,50	0,66 - 1,66	
Saft (ml/kg)	52	3,06	+0,71	2,4 - 3,8	Mischreiz
Bikarbonat (mval/l)	52	102	-	über 85	
Amylase (g/kg)+	52	14,6	+ 4,8	9,8 - 19,4	
Trypsin (mg/kg)+	52	0,50	+0,12	0,38 - 0,62	
Proteasen (mg/kg)+	52	2,57	+0,69	1,88 - 3,26	

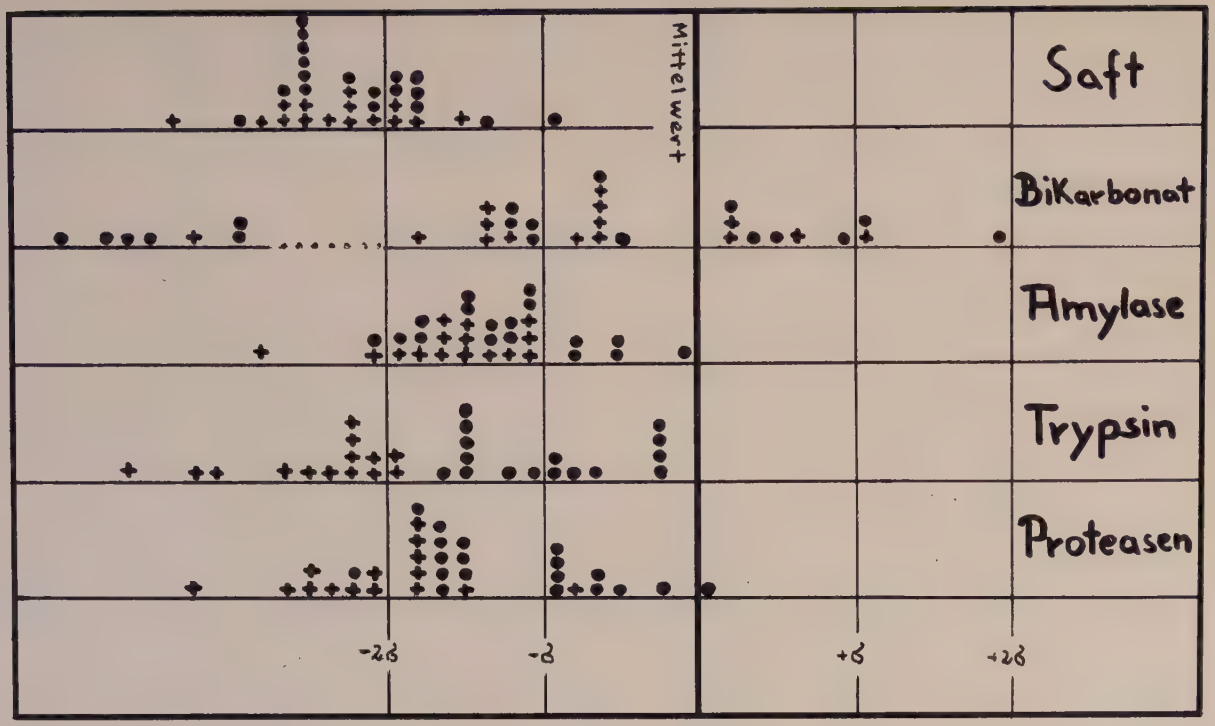
Tabelle 9: Normalbereiche der Bestimmungen nach Sekretin- und Mischreiz

Wegen der teilweise großen Schwankungsbreiten nach Sekretin ergeben sich auch breite Normalbereiche, die in der 1 s - Grenze angenommen wurden. Es lassen sich aus diesem Grunde die Schwierigkeiten ermessen, die bei einer exakten Diagnosestellung auftreten. Wie läßt sich nämlich abgrenzen, ob ein Patient mit Testergebnissen an der unteren Grenze der Norm ein normal arbeitendes Pankreas hat oder ob die Drüsenfunktion pathologisch eingeschränkt ist?
Bei dem Mischreiz ist der Normalbereich enger gespannt und so sind auch auf Grund der stärkeren Anforderungen an die Drüse durch den Reiz eindeutigere Ergebnisse zu erwarten.

+ Substratangaben siehe Methodik

Im Folgenden sollen die an 16 Patienten gewonnenen Ergebnisse untersucht werden, wobei größtenteils beide Testarten im gleichen Untersuchungsgang Anwendung fanden. Bei den Testpersonen handelt es sich um Kranke, bei denen die gesamte Symptomatik auf eine Pankreasaffektion hindeutet. Typische Schmerzen im linken Oberbauch wurden angegeben, die zwischen die Schulterblätter ausstrahlen, Nachtschmerz, Gewichtsverlust, Blähungen, wechselnde Durchfälle und Obstipationen, Unverträglichkeit von Fett und Süßspeisen konnten anamnestisch ermittelt werden. Stuhluntersuchungen auf Stärke, Fett und Muskelfasern erwiesen sich teilweise als positiv, teilweise war die Serumamylase erhöht und bei vier dieser Patienten war durch Probelaparatomie oder bei einer Operation im Bauchraum ein pathologischer Befund am Pankreas zu erheben. Teilweise ließen sich differentialdiagnostisch andere Oberbaucherkrankungen ausschließen, so daß also bei allen Patienten eine Pankreasaffektion vorliegen dürfte.
Die Resultate, die in Abbildung 16 dargestellt sind, bestätigen den Verdacht auf eine exkretorische Pankreasinsuffizienz. Sowohl Saft, wie auch sämtliche Enzyme sind durchschnittlich signifikant erniedrigt gegenüber dem Normalbereich. Vergleicht man nun aber die ausgeschiedenen Substanzen bei beiden Testarten, so bemerkt man teilweise deutliche Unterschiede.

1.) Saft: Die Sekretmenge unterliegt bei beiden Reizarten einer beträchtlichen Verminderung, die etwa in demselben Maße unter der 1 s - bzw. 2 s - Grenze liegt.
2.) Bikarbonat: Die Angabe eines Normalbereiches erscheint hier wenig sinnvoll, als vielmehr die Festlegung einer unteren Grenze, die etwa bei 80 - 90 mval/l zu ziehen ist. Unter diesen Aspekten ist erstaunlich, daß nur etwa 25 % dieser Fälle von der Bikarbonatkonzentration her als pathologisch angesehen werden können.Bei Mischreiztesten ist dabei in sehr viel geringerem Maße eine krankhafte Einschränkung zu finden.



✚ Mischreiz ● Sekretinreiz

Abb. 16 : Pathologische Testausfälle im Vergleich von Sekretin- und Mischreiztest

3.) Enzyme: Als einziges Enzym weist die Amylase bei beiden Reizarten vergleichbare Ergebnisse auf, die hauptsächlich zwischen der 1 s - und 2 s - Grenze liegen. Allerdings werden nach Sekretin auch Werte im Normalbereich beobachtet. Am eindeutigsten sind die Resultate bei den proteolytischen Fermenten nach Mischreiz, bei denen in besonders starkem Maße das Trypsin, selbst bei ausreichendem Bilirubingehalt, betroffen ist. Nach Sekretin sind auch hier wieder Werte innerhalb der normalen Schwankungsbreite zu finden und zwar sowohl bei Trypsin wie auch bei den Proteasen in 50% der Fälle.

Im Rahmen dieser pathologischen Tests interessiert die Aussagekraft der Enzymkonzentrationen, wobei auffällt, daß diese in keinem Falle wesentlich vermindert sind. Errechnet man die mittleren Fermentkonzentrationen dieser krankhaften Funktionsteste und vergleicht sie mit den Normalwerten, so zeigt sich nur für das Trypsin nach Mischreiz ein prozentualer Abfall um 18 %. Bei den übrigen Bestimmungen beträgt die Minderung weniger als 10 % gegenüber der Norm.

Die während des Testverlaufes zweimal kontrollierte Serumamylase zeigte nur bei vier Patienten dieser Gruppe eine Entgleisung mit Maximalwerten von 365 mg% gegenüber der Norm von 90 - 150 mg%.

Bei der Auswertung der Testergebnisse dieser Patienten mit Pankreaserkrankungen fiel eine Gruppe auf, bei der die höchste Bikarbonatkonzentration nach Sekretinreiz mit 68 mval/l im Durchschnitt unter der angegebenen Mindestgrenze von 80 - 90 mval/l liegt. Andere Fälle mit Enzymeinschränkungen weisen dagegen höhere Bikarbonatwerte auf, erreichen sogar im Mittel mit 105 mval/l als Höchstwert den aus den Normaltesten errechneten Durchschnittswert.
Um der Frage nachzugehen, ob sich der unterschiedliche Bikarbonatgehalt auch in einer Differenzierung der sonstigen Drüsenleistung ausdrückt, wurden von sämtlichen Ergebnissen die Mittelwerte errechnet und der Norm gegenübergestellt.

	Bikarbonat vermindert		Bikarbonat normal	
	S	S/C	S	S/C
Saft	50	50	37	49
Amylase Gesamt 80'/kg	41	42	49	52
Trypsin Gesamt 80'/kg	63	33	39	48
Proteasen Gesamt 80'/kg	50	38	38	50
Amylase mittlere Konz.	69	83	126	106
Trypsin mittlere Konz.	88	63	90	95
Proteasen mittlere Konz.	85	77	99	103

Tabelle 10: Prozentuales Verhalten gegenüber der Norm von pathologischen Testen mit und ohne Bikarbonateinschränkung

Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, ist nach beiden Reizarten ein unterschiedliches pathologisches Verhalten zu beobachten. Nach Sekretinreiz ist die Gesamtausscheidung in der Gruppe mit normalen Bikarbonatwerten bei hohen Enzymkonzentrationen und stark verminderter Saftausscheidung außer bei der Amylase niedriger als bei den Fällen mit einer Bikarbonateinschränkung. Obwohl sich die Testgruppen in ihrem Bilirubingehalt nicht wesentlich voneinander unterscheiden, wird dieses verschiedene Verhalten besonders bei den galleabhängigen Fermenten Trypsin und den Proteasen deutlich.
Nach Mischreiz kommt es zur Umkehrung der Verhältnisse. Auch hier nehmen die Enzymkonzentrationen bei den Patienten mit ausreichender Bikarbonatsekretion prozentual höhere, ja sogar normale Werte an. Da jedoch die Saftausscheidung in beiden Fällen auf etwa 50% der Norm vermindert ist, kommt die Herabsetzung der Fermentgesamtausscheidung besonders stark bei den Kranken zum Ausdruck, die nicht genügend Bikarbonat nach Sekretin ausschwemmen. Nach doppelter Hormongabe erhält man Hinweise auf eine pathologische Veränderung von Seiten der Bikarbonatkonzentration nur in einem Fall. Es werden dabei nur Werte von maximal 62 mval/l erreicht, während bei allen übrigen pathologischen Fällen die untere Normgrenze bei gutem pH - Wert durchgehend überschritten wird.

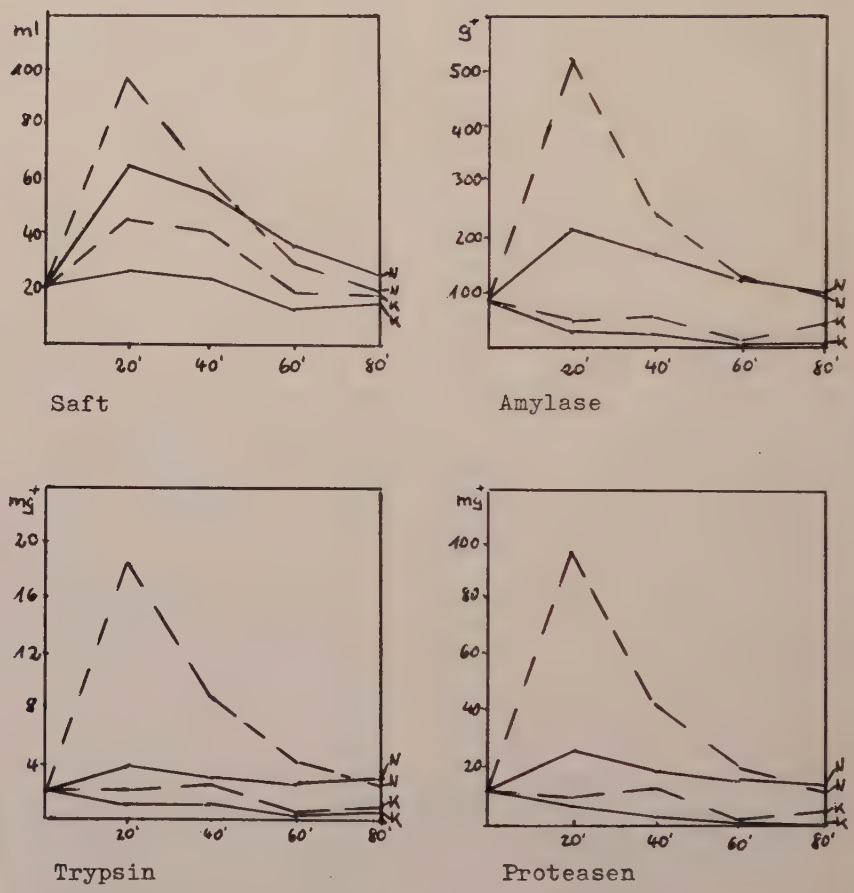


Abb. 17 : Vergleich der Pankreasleistung bei Gesunden (N) und bei Patienten mit schweren pathologischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse (K)

+ siehe Methodik

Noch eindeutiger sind die Resultate bei Patienten mit Neoplasmen im Pankreas, bzw. mit ausgedehnten Verkalkungen im gesamten Drüsenkörper, wie sie bei je zwei der von uns untersuchten Personen gefunden wurden. Nur in einem dieser Fälle gaben die bis auf 645 mg% erhöhten Werte der Serumdiastase im Testverlauf einen Anhalt auf Veränderungen im Bereich des Pankreas. Die Bikarbonatkonzentrationen waren sowohl nach Sekretin, sowie nach Sekretin + Cecekin gleichstark erniedrigt auf etwa 50 mval/l in der höchsten Fraktion. Prozentual in etwa demselben Maße lagen bei beiden Reizarten weniger die Saftmenge als vielmehr sämtliche Enzyme in ihrer Gesamtausscheidung deutlich unter dem Niveau des normal Sezernierten, wie Abbildung 17 zeigt.

Nach dem bisher Gesagten ergibt sich die Frage, ob der Pankreasfunktionstest, bei dem zusätzlich das ekbolisch wirksame Hormon Cecekin gespritzt wird, wirklich mehr über den Zustand der Bauchspeicheldrüse aussagen kann.

Man fand in dem Krankengut 8 Patienten, die unter Oberbauchbeschwerden litten, Verdauungsbeschwerden angaben und außerdem in wenigen Fällen über Übelkeit und Erbrechen klagten. Bei diesen Kranken wurden Stimulationstests mit Sekretin durchgeführt, die aber nicht als pathologisch beurteilt werden konnten. Lediglich die Bikarbonatkonzentration erreichte in drei Fällen nicht die Mindestgrenze.

Die anschließende doppelte Hormongabe zeigte dagegen eine deutliche Enzymeinschränkung bei ausreichendem Gallenblasenreflex, d.h. genügender Bilirubinbeimengung, die in 80 Minuten in der Gesamtausscheidung 20 - 25 mg [+] erreichen sollte.

In Abbildung 18 sind die Mittelwerte der 8 Testergebnisse in ihren Endwerten dargestellt in Beziehung zum Normalbereich. Es erweist sich, daß sämtliche Bestimmungen nach Sekretin noch in den Bereich der normalen Schwankungsbreite fallen, während sie nach Mischreiz einheitlich außerhalb liegen.

[+] siehe S. 22

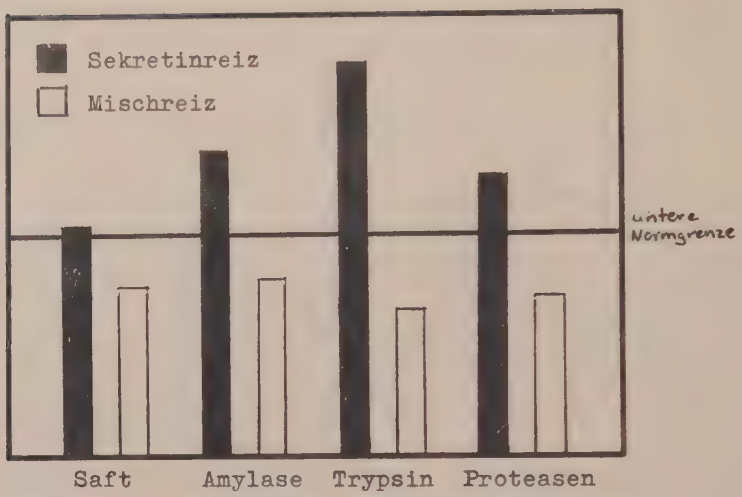


Abb. 18 : Beziehung der Saft- und Enzymausscheidung zum Normalbereich bei Pankreaskranken mit normalem Sekretintest

Eine weitere Gruppe von sieben untersuchten Personen wies eine Diskrepanz in der Aussage der beiden Testarten auf. Mit den Ergebnissen des Sekretintestes mußte man den Patienten eine ungenügende Pankreasfunktion zuschreiben. In dem anschließenden Mischreiztest normalisierte sich die Sekretion der Verdauungsdrüse und es konnte daraufhin kein pathologischer Befund erhoben werden.
Die bestehenden Beschwerden konnten in fast allen Fällen auf eine Fehlleistung des Gallensystems zurückgeführt werden, wie hier kurz dargestellt werden soll.

Pat. G. : Klagte über Unverträglichkeit von Fett und Süßspeisen. Bei der später durchgeführten Cholecystektomie wurde eine Stippchengallenblase entfernt, das Pankreas ist laut Operationsbefund normal.

Pat. St.: Vor 2 Jahren Totaloperation, jetzt Oberbauchbeschwerden, Meteorismus und Leberschmerzen bei gutem Appetit. Die Blutkörperchensenkungsreaktion ist erhöht. Man fand eine Magenschleimhautatrophie und eine septierte Gallenblase mit verminderter Funktion.

Pat. Sch.R.: Ein Druckgefühl im rechten Oberbauch und Nahrungsunverträglichkeiten wurden angegeben. Der Patient litt an einer chronisch rezidivierenden Appendicitis, wobei zusätzlich auch die Gallenausschüttung herabgesetzt war.

Pat. S. : Eine Druckschmerzhaftigkeit in der Nabelgegend war verbunden mit Durchfall, Obstipationen und Gewichtsverlust. Es wurde eine zu geringe Gallenblasenkontraktion gefunden und der Verdacht auf eine Cysticusdyskinesie geäußert.

Pat. H. : Die Oberbauchbeschwerden mit Blähungen konnten durch eine Insuffizienz des Gallensystems erklärt werden.

Pat. M. : Unter dem linken Rippenbogen konnte ein Druckschmerz ausgelöst werden, wobei ein spastisches Colon durch die Bauchdecken hindurch tastbar war. Bei bestehender Subacidität stellte sich bei der röntgenologischen Untersuchung der ductus choledochus nur unzureichend dar. Im Blut war eine leichte Leukocytose vorhanden. Verdacht auf Gastroduodenitis mit Papillitis.

Pat. Sch.F.: Beschwerdefreie, gesunde Versuchsperson mit posthepatitischer Hyperbilirubinämie.

Im Folgenden soll kurz der Krankheitsverlauf eines Patienten mit leichter akuter Pankreatitis geschildert werden im Spiegel seiner Funktionsteste (Abb. 19).
Patient D. kam wegen rezidivierender Schmerzattacken im Oberbauch zur klinischen Durchuntersuchung. Es fiel eine leichte Vermehrung der Leberkonsistenz auf. Sämtliche Blutbefunde ließen keine Abweichung von der Norm erkennen, lediglich die Elektrophorese zeigte eine leichte Albuminverminderung auf 44,5 rel %, während die β - und γ- Globuline auf 14,5 bzw. auf 25,5 rel % erhöht waren. Bei der Cholangiographie bzw. Cholecystographie konnte eine etwas verspätete Ausscheidung und eine hypermotile Gallenblase diagnostiziert werden. Auf Ad-

häsionen oder Konkremente ergab sich kein Hinweis.
Der einzig pathologische Befund war eine deutliche Fermententgleisung ins Blut nach Prostigminprovokation.

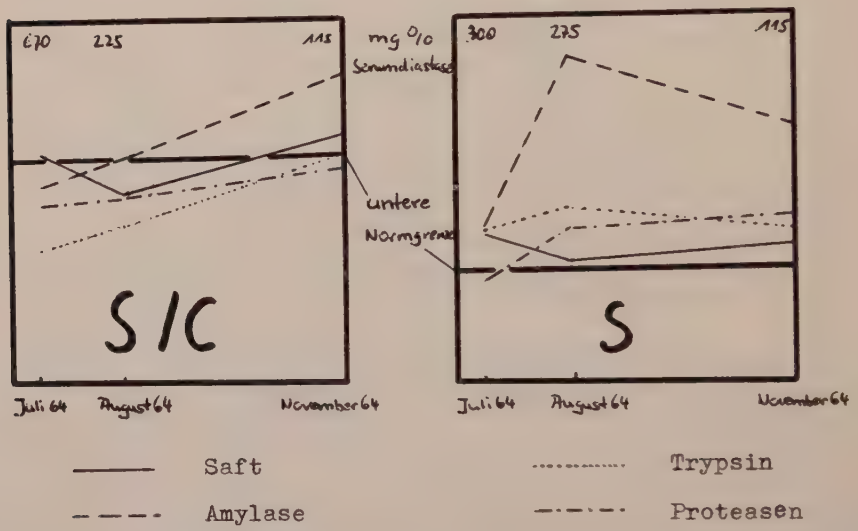


Abb. 19 : Heilungsverlauf einer leichten Pankreatitis bei Pat. D. im Zeitraum von 4 Monaten

Erst der Pankreasfunktionstest mit Sekretin + Cecekin (Abb.19) erbrachte in Verbindung mit der gleichzeitig abgenommenen, stark erhöhten Serumdiastase die Diagnose.
Der gleichzeitige Sekretintest ergab keine sichere Aussage.
Unter strenger Diät und Bettruhe klangen die akuten Beschwerden ab, und der nach vier Wochen erneut durchgeführte Provokationstest zeigte eine deutliche Besserung der Fermentsekretion bei weniger ausgeschiedener Saftmenge. (Abb. 19)
Die Werte nach Sekretin liegen teilweise weit im Normalen und spiegeln das Krankheitsgeschehen in nicht so charakteristischer Weise wieder wie der Mischreiz, anhand dessen auch jetzt noch krankhafte Einschränkungen der Drüsenleistung abgelesen werden müssen. Noch immer ist die Serumdiastase nach Reiz erhöht.

Unter der Medikation von Bellergal und einer Fermentsubstitution mit Pankreon normalisiert sich das Bild weiterhin, so daß

nach drei Monaten die stetige Besserung der Pankreassekretion nach Mischreiz zu beobachten ist. Die untere Normgrenze wird von Saftmenge und Amylase überschritten, während sie von den übrigen Fermenten gerade erreicht wird. Der mäßige Anstieg nach Sekretin, bzw. das teilweise Absinken der Werte ließen auf einen gleichbleibenden, vielleicht sogar auf einen sich verschlechternden Zustand rückschließen.
Der Fermentspiegel im Blut ist nach 4 Monaten mit 115 mg% wieder auf normale Werte gesunken.
Die Bikarbonatkonzentration, die im Juli bei nur 66 mval/l als Höchstwert lag, kehrt auch zur Norm zurück und nimmt schon im August Werte über 100 mval/l an.

Grenzen des Mischreizes

Die Durchführung der Funktionsteste mit den beiden Sekretionshormonen Sekretin und Cecekin erwies sich als sehr vorteilhaft und der einfachen Reizung mit Sekretin überlegen. Doch es sind auch dieser Testart Schranken in der Aussagekraft gesetzt, was zu Fehleinschätzungen Anlaß geben kann.
Durch den ausgesprochen kräftigen Reiz werden die Reserven der Drüse mobilisiert, wodurch eventuell Prozesse im Schwanzbereich des Pankreas verdeckt bleiben können.
Pat. M., die anamnestisch eine Appendektomie, Mundfäule, eine Narbenhernienoperation und eine Gastritis angab und außerdem seit 20 Jahren an Gallenblasenbeschwerden leidet, kam wegen wäßriger Durchfälle und Oberbauchschmerzen in die Klinik. Familiär war die Patientin vorbelastet, da der Vater an einem Magencarcinom und die Mutter an einem Neoplasma im Darmbereich verstorben waren.
Die bei ihr durchgeführte Pankreasfunktionsuntersuchung erbrachte keinerlei Anhalt für eine Insuffizienz der Drüse, vielmehr lagen die Werte sämtlicher Bestimmungen im mittleren bis oberen Normalbereich. Lediglich die Serumamylase war leicht erhönt.

Eine spätere Operation bot den Befund eines metastasierenden Pankreas - Carcinoms, das zu keiner Einschränkung der exkretorischen Drüsenfunktion geführt hatte, obwohl es generalisiert die Drüse durchsetzte.

Ein zweiter Fall wies bei eröffnetem Abdomen eine nekrotische Höhle im Pankreasschwanz auf, die dann entfernt wurde. Zuvor war bei dem Patienten eine Stimulation der Bauchspeicheldrüse mit Sekretin + Cecekin durchgeführt worden, die Werte im oberen Normbereich ergab. Die Serumdiastase stieg von 290 mg% auf 595 mg%. Es konnte damit kein eindeutig pathologischer Befund erhoben werden, die teilweise erniedrigten Werte nach Sekretin im Anschluß daran wurden als vorübergehende Erschöpfung nach der enormen Leistung auf den Mischreiz gedeutet.
Bei mäßigem pH - Wert von 6,8 bzw. 7,1 überschritten die Bikarbonatkonzentrationen 72 mval/l während des gesamten Testes nicht, konnten aber nicht als aussagekräftig herangezogen werden.
Erst die Operation deckte den lokalen Funktionsausfall des Drüsenparenchyms auf.

Diskussion

Die Sekretion des Pankreas unterliegt den verschiedensten Faktoren, die nur teilweise willkürlich gesteuert werden können. Untersuchungen über die Nüchternsekretion zeigen, wie wichtig schon alleine die richtige Lage der Sonde im Duodenum ist. Nicht abgesaugte Säure, die aus dem Magen fließt, verändert als solche die Sekretmenge, die dem Pankreas zugeschrieben wird. Durch Sekretinfreisetzung aus der Mucosa der Darmschleimhaut wirkt die Magensäure weiterhin stimulierend auf die Drüsenleistung. Schon bei einem pH - Wert zwischen 5,0 und 6,0 hat sie einen schädigenden Einfluß auf die Verdauungsfermente, die von dem Pankreas ausgeschieden werden, und letztlich kann ihr in geringer Konzentration eventuell ein aktivierender Effekt zufallen.
Besonders das Trypsin und die Gesamtproteasen, weniger die Amylase und die Saftmenge,werden bei vermehrter Gallebeimengung im Duodenum in stärkerer Form sezerniert. Wenn in Rechnung gestellt wird, daß ohnehin schon individuelle Unterschiede in der Pankreassekretion bestehen, und daß die mechanische Irritation der Darmwand zu einer Reizung der Drüse führt, so kann der Nüchternsekretion unter Berücksichtigung der übrigen Störfaktoren bei den ohnehin verhältnismäßig kleinen Werten keine Aussagefähigkeit zukommen.
Reizt man das Pankreas mit i.v. gegebenem Sekretin, so kommt es zu dem bekannten starken Anstieg der Saftmenge und der Bikarbonatabgabe. Durch einen wahrscheinlich erschlaffenden Effekt auf die Muskulatur der Gallenblase unterstützt das Sekretionshormon die Speicherfunktion dieses Hohlorgans, wodurch eine sehr unterschiedliche Bilirubinbeimengung während eines Testes zustandekommt. Die vermehrt ausgeschwemmten Enzyme unterliegen dadurch erheblichen Schwankungen, die aber in 40, 60 oder 80 Minuten geringer sind als in den Einzelfraktionen.
Pankreozymin regt die Neubildung sämtlicher Enzyme an, welche durch gleichzeitig gegebenes Sekretin aus den Gängen ausgeschwemmt werden. Dadurch steigen die Konzentrationen der Fermente in dem vermehrten Pankreassekret über das Basalniveau

an, wobei ihre Gesamtausscheidung in noch stärkerem Maße erhöht ist. Um ein Vielfaches wird die Leistung nach Sekretin übertroffen, was besonders deutlich beim Trypsin auffällt. Für die Saftmenge ist eine solche Mehrausscheidung nur in den ersten vierzig Minuten nach Reizsetzung zu beobachten, in denen die Wirkung des zusätzlich injizierten Hormones voll ausgeprägt ist.

Die Bikarbonatkonzentration nach Mischreiz nimmt im Mittel etwas geringere Werte als nach Sekretin an, bleibt aber während der gesamten 80 Minuten stark erhöht. Interessant erscheint die Tatsache, daß gleiche Bikarbonatkonzentrationen nach Mischreiz erst bei höheren pH - Werten erreicht werden als nach Sekretin. Durch die Gallenblasenkontraktion, die auf das im Cecekin enthaltene Cholecystokinin einsetzt, gelangt konzentrierte Blasengalle in das Duodenum. Sie besitzt einen Bikarbonatgehalt von 8 - 12 mval/l (66) und einen durchschnittlichen pH - Wert von 7,4. Dadurch wird aber die Pufferkapazität des Pankreassekretes durch Verdünnung herabgesetzt, während der Alkalitätsgrad erhalten bleibt. Die Bikarbonatkonzentration liegt deshalb nach Doppelreiz bei entsprechenden pH - Werten vergleichsweise niedriger.

Durch den verstärkten Gallestrom hauptsächlich in der ersten Fraktion nach Cecekingabe kommt ein zusätzlicher, echter ekbolischer Reiz für das Pankreas zustande. Besonders Trypsin und die Gesamtproteasen werden davon betroffen. Auch die Amylase zeigt eine gewisse Abhängigkeit von der Bilirubinbeimengung, die jedoch nicht so deutlich zum Ausdruck kommt. So werden z.B. bei fehlendem Gallenblasenreflex bei Dyskinesie der Wandmuskulatur stark verminderte Trypsin- und Proteasenwerte gefunden, während sich die Amylase im Normbereich bewegt. Das bedeutet aber, daß der nach Mischreiz beobachtete Gipfel nur zum Teil Ausdruck der Pankreozyminwirkung ist, während für die galleabhängigen Enzyme ein weiteres Stimulans durch die Anwesenheit von Galle im Duodenum hinzukommt.

Ein rein aktivierender Effekt der Galle auf die Enzyme konnte bei in vitro Versuchen weitgehend ausgeschlossen werden (29). Eine Pankreozyminfreisetzung aus der Darmwand durch Galle mit dadurch bedingter ekbolischer Reizwirkung ist kaum anzunehmen,

da in diesem Falle eine wesentlich geringere Ansprechbarkeit der Amylasebildungsstätte auf dieses Hormon gefordert werden müßte. Da dies aber wegen des gemeinsamen Bildungsortes im Acinus nicht wahrscheinlich ist, muß entweder an eine aus der Mucosa freigesetzte Substanz gedacht werden, die einen Reiz für diese selektive Enzymsekretion bildet, oder aber an einen Mechanismus, der spezifisch am Acinus durch resorbierte Bestandteile der Gallenflüssigkeit angreift.
Anhand der durch Cecekin provozierten Gallenblasenkontraktion läßt sich im Rahmen eines solchen Pankreasfunktionstestes auch eine Diagnostik des gesamten biliären Systems durchführen. Da aber gerade der erhöhte Bilirubingehalt im Duodenum zur Erlangung von Enzymwerten im Normbereicht nötig ist, muß bei der Auswertung der Testergebnisse auf die Funktion des Gallensystems geachtet werden. Durch Dyskinesien oder stenosierende Prozesse in den ableitenden Gallewegen kann nämlich dieser wirksame Faktor ausbleiben, so daß eine Insuffizienz des Pankreas bei völlig normaler Drüse vorgetäuscht werden kann.

Durch den kräftigen Mischreiz wird die Drüse zu sehr starker Aktivität angeregt, wodurch im Gegensatz zu dem einfachen Sekretinreiz ein Einblick in die Leistungskapazität und die Sekretionsreserven gegeben wird. Schon aus diesem Grunde ist eine bessere Einschätzung des Drüsenfunktionszustandes nach Doppelreiz zu erwarten. Aber auch die relativ enger gespannten Normalbereiche deuten auf einen gewissen Vorteil für klinisch diagnostische Zwecke hin.
In der praktischen Anwendung stellte sich dann auch heraus, daß bei Patienten mit manifesten Pankreaserkrankungen eindeutigere Ergebnisse mit dem Mischreiz erzielt werden. Die stärksten Veränderungen fanden wir bei dem Trypsin und den Gesamtproteasen, deren Bestimmung wegen der völligen Parallelität zum Trypsin keine unbedingte Notwendigkeit ist. Der Amylase kommt ein geringerer pathologischer Wert zu. Durchgehend fand man bei sämtlichen Enzymbestimmungen nach Sekretin auch Werte im Normalbereich bei sonst pathologischen Testen.
Eine signifikante Einschränkung der Saftmenge deutet sowohl nach einfachem wie nach doppeltem Reiz auf eine Pankreasaffektion hin.

Nur wenige Fälle zeigten eine Erniedrigung der Bikarbonatkonzentration unter die Mindestgrenze von 85 mval/l, wobei ein derartiger Ausfall fast ausschließlich in dem Sekretintest zum Ausdruck kam. Auf Grund der durchschnittlich niedrigeren Enzymneubildung bei Patienten mit Bikarbonatmangel muß angenommen werden, daß eine krankhafte Veränderung des Pankreas in diesen Fällen ausgeprägter ist.
Während die Aussagekraft eines Sekretin- + Cecekin - Testes bei leichteren Bauchspeicheldrüsenerkrankungen die des einfachen Testes übertrifft, kommt bei schwersten Krankheitsprozessen wie massiven Verkalkungen oder Pankreaskopfneoplasmen beiden Untersuchungsmethoden der gleiche diagnostische Wert zu. Saft, Bikarbonatkonzentration und Enzymausscheidung sind in ähnlich starkem Maße beeinträchtigt. Der Drüse gelingt es weder, ausreichend Enzyme in den Ausführungsgängen zu lagern, die auf Sekretinreiz ausgespült werden, noch die Neubildung auf einen ekbolischen Reiz zu bewerkstelligen.
Bei zwei Patienten mit einem Prozeß im Schwanzbereich des Pankreas, bzw. einem generalisierten Carcinom in der Drüse, konnte die Diagnose auf Grund der Sekretionsteste nicht gestellt werden, da das restliche Parenchym den Ausfall vollständig kompensiert hatte.
Die Serumamylase wies bei Patienten mit einem Funktionsausfall nur in wenigen Fällen überhöhte Werte im Testverlauf auf, so daß diese Bestimmung nur in akuten Fällen begrenzt Anwendung finden kann.
Soll nun auf Grund der Ergebnisse eine Testmethode angegeben werden, die den Patienten bei optimaler Aussagekraft nach Möglichkeit schont, so müssen die genannten Vor- und Nachteile gegeneinander abgewogen werden unter Berücksichtigung der normal auftretenden Schwankungen. Es erscheint unter diesen Aspekten am günstigsten, nach Abnahme einer Nüchternfraktion einen 80 Minuten dauernden Mischreiztest durchzuführen, der eine Aussage über Pankreas- und Gallenblasenleistung ermöglicht. Eine nochmalige Sekretininjektion mit einer Sammeldauer von insgesamt 2 x 20 Minuten weist deutlicher auf Bikarbonatminderungen hin und läßt eine Überprüfung der Speicherfähigkeit der Gallenblase zu. Jeweils sind die Endwerte durch das Körpergewicht in Kilogramm zu dividieren.

Zusammenfassung

1.) Nach einem kurzen Überblick über die anatomischen und physiologischen Bedingungen des Pankreas wurden die praktischen Möglichkeiten zur Erlangung einer Diagnose bei Pankreaserkrankungen erörtert.

2.) Die Nüchternsekretion eines Patienten wird von verschiedenen Faktoren beeinflußt: Die stimulierende und schädigende Wirkung zugeflossener Magensäure, der Reiz durch vorhandene Gallenflüssigkeit im Duodenum und eine mechanische Reizung durch die Sonde. Besonders Trypsin zeigt eine deutliche Bilirubinabhängigkeit. Es konnte keine einheitliche Basalsekretion gefunden werden.

3.) Die nach Sekretin normal auftretenden Schwankungen von Saft und den Enzymgesamtmengen sind in den Einzelfraktionen größer als bei den Gesamtleistungen in größeren Zeiteinheiten. Am geringsten sind die Unterschiede bei der Bikarbonatkonzentration, die man am günstigsten in ihrem Höchstwert betrachtet.

4.) Die zusätzliche Gabe von Cecekin läßt u.a. eine Aussage über den Zustand der Gallenblase und der Gallengänge zu.

5.) Nach Mischreiz kommt es zu einem Anstieg der Enzymkonzentrationen über das Basalniveau. Sekretmenge und Bikarbonatkonzentration sind erhöht, und auch für die Enzymgesamtausscheidung ist eine starke Steigerung zu beobachten.

6.) Ein Bilirubingehalt von 10 - 40 mg% in der 1. Fraktion nach Mischreiz wirkt modifizierend auf die Drüsenleistung. Verspätete Gallenblasenkontraktionen ändern den Sekretionsablauf, während ausbleibende Bilirubinsteigerungen pathologische Ergebnisse der Pankreasleistung mit sich bringen.

7.) Manifeste Pankreaserkrankungen haben Testergebnisse, in denen nach Mischreiz sämtliche Enzyme eine größere Aussagekraft besitzen als nach Sekretin, die Beurteilung mit der Sekretmenge kann in gleichem Maße geschehen, während die Bikarbonatkonzentration nach Sekretin einen größeren pathologischen Wert besitzt. Trypsin und die Proteasen zeigen die deutlichsten Veränderungen, die Fermentkonzentrationen können nicht zur Beurteilung verwandt werden.

TABELLARISCHER ANHANG

	Saft (ml)	Bilirubin (mg)++	Amylase (g)+	Trypsin (mg)+	Proteasen (mg)+
20'	11	0,18	92,4	1,03	7,04
40'	11	0,52	85,8	1,14	9,02
60'	21	2,65	128,1	4,20	19,74
80'	11	0,28	38,5	0,73	4,40

Tabelle I : Absolute Zahlenwerte der Nüchternsekretion bei Pat. B. mit spontanem Gallefluß

	20'	40'	60'	80'
Saftmenge (ml)	64	55	36	26
Bikarbonat (mval/l)	95	99	78	60
Amylase (g/ml)+	3,7	3,3	3,8	4,1
Trypsin (Y/ml)+	74	63	82	108
Proteasen (Y/ml)+	477	379	533	628
pH - Wert	7,5	7,5	7,3	6,8

Tabelle II : Zahlenangaben zu Abbildung 3: Mittelwerte für Sekretmenge, pH - Wert, Bikarbonat- und Enzymkonzentration nach Sekretinreiz

	20'	40'	60'	80'
Amylase (g)+	217	168	123	100
Trypsin (mg)+	3,89	3,11	2,62	2,87
Proteasen (mg)+	26,8	19,6	16,4	15,3

Tabelle III : Enzymgesamtausscheidung nach Sekretinreiz

+ Substratangaben siehe Methodik

++ siehe Seite 22

	20'	40'	60'	80'
Saftmenge (ml)	96	60	30	20
Bikarbonat (mval/l)	90	96	81	61
Amylase (g/ml)+	5,4	4,2	4,4	4,8
Trypsin (ɣ/ml)+	189	151	133	119
Proteasen (ɣ/ml)+	998	725	714	696
pH - Wert	7,6	7,6	7,5	7,3

Tabelle IV : Mittelwerte für Saft, pH - Wert, Bikarbonat- und Fermentkonzentration nach Mischreiz

	20'	40'	60'	80'
Amylase (g)+	522	245	133	95
Trypsin (mg)+	18,53	8,71	4,32	2,52
Proteasen (mg)+	97,3	43,8	21,8	14,2

Tabelle V : Gesamtausscheidung der Enzyme nach Mischreiz

	Nü	20'	40'	60'	80'
Saftmenge (ml)	22	73	87	27	36
Bilirubin (mg)++	0	4,75	27,40	3,54	0,07
Amylase (g)+	88	431	435	122	154
Trypsin (mg)+	1,19	13,29	11,31	3,78	2,74
Proteasen (mg)+	6,16	59,86	55,68	17,28	19,44

Tabelle VI : Zahlenangaben zu Abbildung 13: Nüchternsekretion und Pankreasleistung nach Mischreiz mit Angabe der Bilirubingesamtausscheidung bei Pat. D. mit verzögerter Gallenblasenkontraktion

---

+ Substratangaben siehe Methodik

++ siehe Seite 22

LITERATURVERZEICHNIS

1 AGREN, G., H. LAGERLÖF: Acta med. Scand. (Stockholm) 40,1 (1936)
2 ANDERSEN, D.H.: Am. J. Dis. Child 63,643 (1942)
3 ANSON, M.L.: J. ge. Physiol. 22,79 (1939)
4 ANSON, M.L., A.E. Mirsky: J. gen. Physiol. 17,151 (1933)
5 ASANG, E., G. MAURER: Med. Mschr. 12,782 (1960)
6 BABKIN, B.P.: Die äußere Sekretion der Verdauungsdrüsen, 2nd. Ed. Springer, Berlin 1928
7 BABKIN, B.P.: Secretory Mechanism of the Digestive Glands Hoeber New York 1944
8 BALL, E.G.: J. Biol. Chem. 86,433 (1930)
9 BANTING und BEST: J. Lab. clin. Med. 7,464 (1922)
10 BARTELHEIMER, H.: Triangel 6 (1962)
11 BARTELHEIMER, H.: Dtsch. med. Wschr. 78,993 (1953)
12 BAYLISS, W.M., E.H. STARLING: J. Physiol. 28,325 (1902)
13 BRATTON, A,C., E.K. MARSHALL jr.: J. Biol. Chem. 128,537 (1939)
14 BUMM, H.W., W.WELTE: Der Landarzt 38,19 (1962)
15 CHIRAY, M., J. MERCIER, A.R. SALMON: Bull. Soc. med. Hop. (Paris) 50,1417 (1926)
16 CREUTZFELD, W.: Funktionsdiagnostik bei Erkrankungen des exokrinen Pankreas in Verhandl. der Dtsch. Ges. für inn. Med. Bergmann - Verlag 1964
17 DIAMOND, J.S., S.A. SIEGAL, M.B. GALL, S. KARLEN: Am. J. Digest. Dis. 6,366 (1939)
18 DOCUMENTA GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen 6.Aufl. 1960, S.495
19 DORNBERGER, G.R., M.W. COMFORT, E.E. WOLLAEGER, M.H. POWER: Gastroent. 11,691 (1948)
20 DOUBILET, H.: S. Clin. North. Am. 29,489 (1949)
21 DREILING, D.A., F. HOLLANDER: Gastroent. 11,714 (1948)
22 DREILING, D.A.: Am. J. of Med. 21,98 (1956)
23 DREILING, D.A.: J. Mt. Sinai Hosp. 21,363 (1955)
24 DRUBE, H.CHR.: Gastroent. 1,358 (1963)
25 FORELL, M.M.: Physiologie und Pathophysiologie des Pankreas in Pankreas - Diabetes, Georg Thieme Verl. 1965
26 FORELL, M.M.: Ärztliche Praxis 11,52 (1959)
27 FORELL, M.M.: Mchn. med. Wschr. 102,2490 (1960)

28 FORELL, M.M., H.P. STAHLHEBER: Klin. Wschr. 42,675 (1964)
29 FORELL, M.M., H.P. STAHLHEBER, F. SCHOLZ: Dtsch. med. Wschr. 90,1128 (1965)
30 FRIEDMANN, M.H.F., W.J. SNAPE: Fed. Proc. 6,107 (1947)
31 GROSSMAN, M.I.: Physiol. Rev. 30,33 (1950)
32 GÜLZOW,M.: Zschr. f.d. ges. inn. Med. und ihre Grenzgeb. 19,1 (1964)
33 HARPER, A.A., H.S. RAPER: J. Physiol. 102,115 (1943)
34 HAVERBACK, B.J., B. DYCE, H. BUNDY, H.A. EDMONDSON: Ann. J. Med 29,424 (1960)
35 HEIDENHAIN, R.: Arch. f.d. ges. Physiol. 10,557 (1875)
36 JENDRASSIK, L., R.A. CLEGHORN: Biochem. Zschr. 289,1 (1936)
37 JONES, M.: J. Physiol. 151,49 (1960)
38 JORPES, J.E., V. MUTT: Klin. Wschr. 40,661 (1962)
39 JORPES, J.E., V. MUTT: Biochem. J. 52,328 (1952)
40 KATSCH, G.: Handbuch der inneren Medizin Bd. 3,Bln. Springer 19
41 KIMBALL und MURLIN: J. biol. chem. 58, 337 (1923)
42 KLOTZ, A.P., R.S. MOSSER, L.O.P. PERRY, H. AKTAIN in University of Kansas
43 KNIGHT, W.A., R.O. MUETHER, A.J. SOMMER: Gastroent. 12,34 (1949)
44 KNIGHT, W.A., R.O. MUETHER: Gastroent. 12, 24 (1949)
45 KOMAROV, A., G.O. Lagnstroth, D.R. MC RAE: Canadian J. Res. 17,113 (1939)
46 KUROYANAGI, Y., T. CHILES, H. NECHELES: Am. J. of Physiol. 203,2 (1962)
47 LAGERLÖF, H.: Pancreatic Function and Pancreatic Disease studied by Means of Secretin. Stockholm and New York 1942
48 LAKE, M.: Am. J. Med. 3,18 (1947)
49 LEIPERT, T.: Wiener Med. Wschr. 103,12 (1953)
50 LUTZ, W.: Wiener Med. Wschr. 102,26 (1952)
51 MÜLLER-WIELAND, K.: Dtsch. med. Wschr. 86,1217 (1961) (zitiert)
52 NACHLASS, M.M., A.M. SELIGMANN: J. Biol. Chem. 181,345 (1939)
53 NORTHROP,J.H., M. KUNITZ, R.M.HERRIOTT: Crystalline Enzymes New York 1948
54 PARK et al.: Ciba Found. Coll. Endocr. 9,240 (1956)
55 POLLARD,H.L., L. MILLER, W.A. BREWER: Am. J. Digest. Dis 9,68(1

56 PRATT, J.H., M.M. NOTHMAN: Die Medizinische 26,938 (1955)
57 RICHTERLICH, R.: Enzymopathologie, Heidelberg 1958
58 RICK, W. in: H.U. BERGMEYER, Methoden der enzymatischen Analyse, Weinheim 1962
59 ROMAN, W., S. FAVILLA: Enzymologia XXVI,17 (1963)
60 SARLES,H., G. OSWALD, J.C. SARLES: Arch. Mal. Appar. digest. 47,261 (1958)
61 SARLES, H., M. MERCADIER: L'Expansion, Paris 1960
62 SCHÖN, H., B. RÄSSLER, H.HENNING: Klin. Wschr. 39,217 (1961)
63 SCHÖN, H., B. RÄSSLER, J. ALTER: Clin. Chim. Acta 7,57 (1962)
64 SCRIBNER, B.H., J.C. CAILLOUETTE: J. Am. med. Ass. 155,644 (1954)
65 SEIFERT,G.: Pathologie des exokrinen und endokrinen Pankreas,in Pankreas - Diabetes, Georg Thieme Verl. 1965
66 STEINMANN,B., J.WIDMER: Schw. Med. Wschr. 85,411 (1955)
67 WOLDMAN, E. et al.: J. Am. med. Ass. 169,1281 (1959)
68 BURTON, P. et al.: GUT, 1,111 (1960)
69 HAFTER: Praktische Gastroenterologie Stuttgart 1965
70 HAMMERSTEN, E., G. AGREN, H. LAGERLÖF: A Secretin Test on Pancrea and Gall - bladder in Man 1937 (Distrib. by A.B.Astra
71 HEINKEL, K.: Therapie d. Gegenwart 101,7 (1962)
72 HIRSCH, G.C.: Wissenschaftliches Beiblatt zur Mat. Med.Nordmark Nr. 49 (1964)
73 VAN DE KAMER: Fermentstörungen bei Durchfallerkrankungen 21. Tag. Dtsch. Ges. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheiten Hamburg 1961
74 SUN, D.H.C.: Gastroenterology 44,602 (1963)

Herrn Prof. Dr. M.M. Forell möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, für die Anregungen und die freundliche Beratung bei der Ausführung der Arbeit meinen besonderen Dank sagen.

Außerdem möchte ich Frau I. Stahlheber, Fräulein H. Grohrock, Frau M. Kindlinger und Fräulein R. Jäger für die wesentliche Mithilfe bei der technischen Durchführung der Tests danken.

Lebenslauf

Am 23. Januar 1942 wurde ich, Frank Scholz, als zweites Kind des Verkaufsdirektors Walther Scholz und seiner Ehefrau Johanna, geb. Kilian, in Stuttgart geboren. Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Göppingen und ab 1952 das dortige Hohenstaufen - Gymnasium im mathematisch - naturwissenschaftlichen Zweig. 1961 legte ich an dieser Schule die Reifeprüfung ab.

Das medizinische Studium begann ich im Sommersemester 1961 an der Universität in Tübingen, wo ich im März 1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommersemester 1963 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Im Mai 1964 wechselte ich zur Universität München, an der ich drei Semester absolvierte. Im Wintersemester 1965/66 kehrte ich nach Tübingen zurück, wo ich am 31. Januar 1967 die ärztliche Prüfung ablegte.